

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky

DIPLOMOVÁ PRÁCE

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

**Neinvazivní zjištění hladiny glykemie
založené na principu fotopletysmografie**

**Non-invasive Glucometer based on
Photoplethysmography Principles**

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Marek Folwarczny**
Studijní program: N2649 Elektrotechnika
Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství
Téma: **Neinvazivní zjištění hladiny glykemie založené na principu
fotoplethysmografie
Non-invasive Glucometer based on Photoplethysmography Principles**
Jazyk vypracování: čeština

Zásady pro vypracování:

1. Seznámení se s problematikou měření hladiny glykemie s využitím metod fotoplethysmografie.
2. Provedení literární rešerše stávajícího stavu řešení problematiky.
3. Návrh a realizace experimentálních měření za účelem zjištění metody vhodné pro měření glykemie s využitím fotoplethysmografických metod.
4. Zhodnocení provedených experimentálních měření.
5. Realizace senzoru pro měření hladiny glykemie s využitím metody zvolené na základě předchozích experimentů.
6. Provedení testů realizovaného senzoru a zhodnocení výsledků.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] LÓPEZ-HIGUERA, José Miguel. *Handbook of optical fibre sensing technology*. New York: Wiley, 2002. ISBN 978-0-471-82053-6.
- [2] ŠTECHOVÁ, Kateřina. *Technologie v diabetologii*. Praha: Maxdorf, 2016. Jessenius. ISBN 978-80-7345-479-1.
- [3] SAPTARI, Vidi Alfandi. *A spectroscopic system for near infrared glucose measurement*. Massachusetts Institute of Technology, 2004. Thesis (Ph.D.). Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Mechanical Engineering.
- Advisor: Kamal Youcef-Toumi. Dostupné také z: <file:///C:/Users/sme10/Downloads/67767907-MIT.pdf>.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Martin Černý, Ph.D.**

Konzultant diplomové práce: Ing. Lukáš Hájek
Ing. Jakub Čubík, Ph.D.

Datum zadání: 01.09.2018

Datum odevzdání: 30.04.2019




doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. Ing. Pavel Brandštetter, CSc.
děkan fakulty

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně. Uvedl jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpal.

V Ostravě 30. 4. 2019

.....


Zde bych rád poděkoval vedoucímu této diplomové práce doc. Ing. Martinu Černému, Ph.D. za přínosné rady a návrhy na zlepšení. Zejména bych chtěl poděkovat Ing. Jakubu Čubíkovi, Ph.D., Ing. Stanislavu Hejdukovi, Ph.D. a Ing. Lukáši Hájkovi za jejich ochotu, čas a cenné rady, o které se se mnou podělili.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá neinvazivním měřením glykemie s využitím metody spektroskopie blízké infračervené oblasti. Pro realizaci zařízení byly zvoleny vlnové délky v okolí 1 550 nm. Kromě IR záření bylo použito také viditelné světlo pro měření relativního množství hemoglobinu v místě měření. Byla snímána také teplota. Zařízení je testováno na roztocích glukózy a následně na ušním lalůčku. Analýza dat byla provedena v softwaru Labview, kdy bylo z naměřených dat vypočítáno 8 parametrů. Hodnota glykemie byla následně vyhodnocena pomocí neuronové sítě.

Klíčová slova: NIR, blízká infračervená oblast, neinvazivní měření glykemie, PPG, glykemie, diabetes mellitus, neuronové sítě, optická vlákna, spektroskopie, ušní lalůček

Abstract

This diploma thesis works with non-invasive glucose monitoring based on near infrared radiation. The wavelengths around 1 550 nm were chosen for measurement. In addition to near IR radiation, the relative amount of hemoglobin and the temperature were also measured. The device was tested on aqueous glucose solutions and after that on earlobe. Data analysis was performed in Labview, where 8 parameters were evaluated. The final value of glucose concentration was computed by neural networks.

Key Words: NIR, near infrared, noninvasive glucose monitoring, PPG, diabetes mellitus, blood glucose, neural network, optical fibers, spectroscopy, earlobe

Obsah

| | |
|--|-----------|
| Seznam použitých zkratk a symbolů | 10 |
| Seznam obrázků | 11 |
| Seznam tabulek | 14 |
| Úvod | 15 |
| I Teoretická část | 16 |
| 1 Diabetes mellitus | 16 |
| 1.1 Diabetes mellitus 1. typu | 17 |
| 1.2 Diabetes mellitus 2. typu | 17 |
| 1.3 Selfmonitoring | 17 |
| 1.3.1 Hyperglykemie | 18 |
| 1.3.2 Hypoglykemie | 18 |
| 2 Interakce tkáně se zářením | 19 |
| 2.1 Princip vibrační spektroskopie | 19 |
| 2.1.1 Vibrace složitějších molekul | 21 |
| 2.2 Optické vlastnosti glukózy | 21 |
| 3 Možnosti měření glykemie | 23 |
| 3.1 Invazivní a minimálně invazivní metody měření glykemie | 23 |
| 3.1.1 Elektrochemická metoda | 23 |
| 3.1.2 Reverzní iontoforéza | 24 |
| 3.2 Neinvazivní metody měření glykemie | 25 |
| 3.2.1 Ramanova spektroskopie | 25 |
| 3.2.2 Spektroskopie blízké infračervené oblasti | 27 |
| 3.2.3 Spektroskopie střední infračervené oblasti | 28 |
| 3.2.4 Polarimetrie | 28 |
| 3.2.5 Fotoakustická spektroskopie | 28 |
| 4 Vyhodnocení přesnosti senzorů pro měření glykemie | 29 |
| 4.1 Relativní chyba MARD | 29 |
| 4.2 Parkes Error Grid analýza | 30 |
| 4.3 Bland–Altmanova analýza | 31 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5 | Přehled použitých metod pro analýzu dat v praktické části | 32 |
| 5.1 | Neuronové sítě | 32 |
| 5.1.1 | Model perceptronu | 32 |
| 5.1.2 | Přenosové funkce | 33 |
| 5.1.3 | Neuronová síť | 34 |
| 5.2 | Analýza závislosti dvou proměnných | 35 |
| 6 | Rešerše | 36 |
| 6.1 | Noninvasive blood glucose detection using near infrared sensor | 36 |
| 6.2 | Noninvasive Blood Glucose Measurement Based on NIR Spectrums and Double ANN Analysis | 37 |
| 6.3 | Investigations on Multisensor-Based Noninvasive Blood Glucose Measurement System | 38 |
| 6.4 | Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype | 40 |
| 6.5 | Non-invasive blood glucose monitoring using near—infrared spectroscopy | 41 |
| 6.6 | Wearable-band type visible-near infrared optical biosensor for non-invasive blood glucose monitoring | 42 |
| 6.7 | Non Invasive Estimation of Blood Glucose using Near Infra red Spectroscopy and Double Regression Analysis | 43 |
| 6.8 | Zhodnocení provedené literární rešerše | 44 |
| II | Praktická část | 45 |
| 7 | Návrh řešení praktické části | 45 |
| 7.1 | Modulace pulsní vlnou | 45 |
| 8 | Realizace experimentu pro ověření vybrané metody | 47 |
| 8.1 | Vyhodnocení experimentu | 49 |
| 9 | Návrh modelu pro testování na ušním lalůčku | 50 |
| 9.1 | Analýza naměřených výsledků | 51 |
| 9.2 | Shrnutí získaných poznatků a návrh možného vylepšení | 52 |
| 10 | Inovovaný model zařízení | 53 |
| 10.1 | Realizace hardwarové částí zařízení | 54 |
| 10.1.1 | Detekce záření | 54 |
| 10.1.2 | Vytvoření symetrického napájení | 57 |
| 10.1.3 | Zdroj viditelného světla | 57 |
| 10.1.4 | Teplotní senzor | 59 |

| | |
|---|-----------|
| 11 Zpracování dat v Labview | 60 |
| 11.1 Snímání dat a filtrace | 60 |
| 11.2 Záznam naměřených dat | 62 |
| 11.3 Analýza dat | 62 |
| 11.3.1 Úprava dat pro analýzu | 63 |
| 11.3.2 Detekce maxim a minim | 64 |
| 11.3.3 Mediánová filtrace a výpočet parametrů pro NN | 65 |
| 11.3.4 Stanovení glykemie pomocí neuronové sítě | 67 |
| 11.4 Neuronová síť | 67 |
| 11.5 Ukládání dat | 68 |
| 11.6 Uživatelské prostředí | 69 |
| 12 Ověření funkčnosti zařízení na simulátoru krevního řečiště | 70 |
| 12.1 Průběh experimentu a analýza výsledků | 70 |
| 12.2 Zhodnocení získaných poznatků | 73 |
| 13 Testování zařízení na ušním lalůčku | 74 |
| 13.1 Vyhodnocení přesnosti měření | 74 |
| 13.2 Analýza závislosti měřených parametrů na glykemii | 75 |
| 13.3 Vliv teploty na výsledek měření | 79 |
| 13.4 Vliv tepové frekvence na výsledek měření | 80 |
| 13.5 Vliv viditelného světla a IR záření na výsledek měření | 80 |
| 14 Diskuze a zhodnocení získaných poznatků | 82 |
| 14.1 Ušní lalůček jako místo měření | 82 |
| 14.2 Použitá vlnová délka 1 550 nm | 83 |
| 14.3 Rušivé vlivy a artefakty | 83 |
| 14.4 Způsob analýzy dat | 84 |
| 14.5 Shrnutí diskuze | 84 |
| Závěr | 85 |
| Literatura | 87 |
| Seznam příloh | 90 |

Seznam použitých zkratk a symbolů

| | |
|-----|-----------------------------------|
| CEG | – Clarke Error Grid analýza |
| CGM | – Kontinuální monitorace glykemie |
| IR | – Infračervené |
| NIR | – Blízká infračervená oblast |
| NN | – Neuronová síť |
| MIR | – Střední infračervená oblast |
| PEG | – Parker Error Grid analýza |
| PLS | – Partial least squares |
| SVM | – Support vector machines |

Seznam obrázků

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Slinivka břišní a dvanáctník | 16 |
| 2 | Zařízení pro selfmonitoring glykemie | 18 |
| 3 | Model oscilátoru složeného ze dvou atomů | 19 |
| 4 | Závislost potenciální energie na velikosti posunutí | 20 |
| 5 | Konfigurační vzorce glukózy ve Fisherově projekci | 21 |
| 6 | MIR spektrum glukózy | 22 |
| 7 | Možnosti měření glykemie | 23 |
| 8 | Princip iontoforézy | 24 |
| 9 | Princip Ramanova rozptylu | 25 |
| 10 | Charakteristické Ramanovo spektrum glukózy ve vodním roztoku | 26 |
| 11 | Absorbční spektrum glukózy | 27 |
| 12 | Graf závislosti rozdílu obou hodnot na referenční glykemii | 29 |
| 13 | Graf Parkes Error Grid analýzy | 30 |
| 14 | Graf Bland–Altmanovy analýzy | 31 |
| 15 | Model neuronu | 32 |
| 16 | Model perceptronu | 33 |
| 17 | Základní přenosové funkce | 33 |
| 18 | Vrstva neuronové sítě | 34 |
| 19 | Třivrstvá neuronová síť | 34 |
| 20 | Grafické znázornění analýzy závislosti | 35 |
| 21 | Použitý obvod pro fotodiodu | 36 |
| 22 | Klipsna pro uchycení diod na ušní lalůček | 36 |
| 23 | PPG záznam pro analýzu | 37 |
| 24 | Výsledky CEG analýzy | 38 |
| 25 | Výsledek CEG analýzy | 39 |
| 26 | Výsledek měření glukózy ve vodním roztoku | 40 |
| 27 | Vyhodnocení naměřených dat | 40 |
| 28 | Výsledná CEG analýza | 41 |
| 29 | Princip navrhnutého senzoru | 42 |
| 30 | CEG analýza provedeného experimentu | 43 |
| 31 | Blokové schéma měřicího řetězce | 43 |
| 32 | Parametry pulsní křivky | 45 |
| 33 | Stojan pro měření | 47 |
| 34 | Naměřené spektrální záznamy pro jednotlivé roztoky | 48 |
| 35 | Výsledky měření | 48 |
| 36 | Spektrální charakteristiky použitých diod | 50 |
| 37 | Schéma zapojení senzorické desky prvního modelu | 50 |

| | | |
|----|---|----|
| 38 | Model držáku na ucho | 51 |
| 39 | Blokové schéma měřicího řetězce | 51 |
| 40 | Model klipsny na ucho | 53 |
| 41 | Způsob vlepění optických prvků do držáku na ucho | 53 |
| 42 | Blokové schéma měřicího řetězce | 54 |
| 43 | Spektrální charakteristika fotodiody | 55 |
| 44 | Schéma senzoru IR záření | 55 |
| 45 | Schéma senzoru viditelného světla | 56 |
| 46 | Frekvenční charakteristiky analogového filtru s vyznačenými mezními frekvencemi | 56 |
| 47 | Schéma napájení senzorické desky | 57 |
| 48 | Porovnání spektrální charakteristiky bílé LED a hemoglobinu | 57 |
| 49 | Schéma zapojení Bílé LED | 58 |
| 50 | Způsob navázání bílé LED do optického vlákna | 58 |
| 51 | Schéma zapojení teplotního senzoru | 59 |
| 52 | Výpočet teploty z měřených dat v Labview | 59 |
| 53 | Vývojový diagram aplikace | 60 |
| 54 | Frekvenční charakteristiky použitého filtru s vyznačenými mezními frekvencemi . | 61 |
| 55 | Snímání dat a filtrace | 61 |
| 56 | Záznam měřených signálů | 62 |
| 57 | Blokové schéma analýzy záznamů | 63 |
| 58 | Úprava dat pro analýzu | 63 |
| 59 | Detekce maxim a minim | 64 |
| 60 | Mediánová filtrace a výpočet parametrů pro NN | 65 |
| 61 | Analyzované parametry pro jednotlivé pulsní vlny | 66 |
| 62 | Výpočet glykemie pomocí neuronové sítě | 67 |
| 63 | Výsledky trénování neuronové sítě algoritmem Lavenberg–Marquardt | 68 |
| 64 | Ukládání záznamů a parametrů pro NN | 69 |
| 65 | Uživatelské rozhraní aplikace v Labview | 69 |
| 66 | Naměřené hodnoty rozsahů signálů pro hadičku o průměru 6 mm | 70 |
| 67 | Naměřené hodnoty DC složek signálů pro hadičku o průměru 6 mm | 71 |
| 68 | Naměřené hodnoty rozsahů signálů pro hadičku o průměru 12 mm | 72 |
| 69 | Naměřené hodnoty DC složek signálů pro hadičku o průměru 12 mm | 72 |
| 70 | Analýza přesnosti zařízení | 74 |
| 71 | Výsledek Bland–Altmanovy analýzy | 75 |
| 72 | Závislost DC složek signálů na referenční glykemii | 76 |
| 73 | Hodnoty rozsahů pulsních vln v závislosti na glykemii | 76 |
| 74 | Vypočítané plochy pod křivkou v závislosti na glykemii | 77 |
| 75 | Závislost tepové frekvence na referenční glykemii | 77 |
| 76 | Závislost teploty na referenční glykemii | 78 |

| | | |
|----|---|----|
| 77 | Závislost měřených parametrů IR signálů na teplotě | 79 |
| 78 | Závislost měřených parametrů na tepové frekvenci | 80 |
| 79 | Vzájemná závislost jednotlivých parametrů signálu z křemíkové fotodiody | 81 |
| 80 | Vzájemná závislost jednotlivých parametrů signálu z InGaAs fotodiody | 81 |

Seznam tabulek

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Teoretické absorpční vlnové délky vybraných látek v těle | 22 |
| 2 | Interpretace korelačního koeficientu | 35 |
| 3 | Vypočítané parametry DC složek pro hadičku o průměru 12 mm | 71 |
| 4 | Vypočítané parametry rozsahů pro hadičku o průměru 12 mm | 71 |
| 5 | Vypočítané parametry DC složek pro hadičku o průměru 6 mm | 72 |
| 6 | Vypočítané parametry rozsahů pro hadičku o průměru 6 mm | 73 |

Úvod

Diabetes Mellitus patří mezi nejčastější civilizační onemocnění současnosti. Trpí jím milióny lidí na celém světě a tento počet neustále roste. Konvenční léčba diabetu je založena na dodržování odpovídající sacharidové diety a aplikaci inzulínu. Nejpodstatnější část celé léčby však tvoří správný selfmonitoring glykemie.

Současný způsob domácího měření koncentrace glukózy v krvi je založen na elektrochemické reakci krevního vzorku s enzymy, která je doprovázena vznikem měřitelného napětí mezi elektrodami glukometru. Pro provedení tohoto měření je nutná bolestivá penetrace kůže prostřednictvím lancet. Z toho důvodu je selfmonitoring glykemie pacienty často zanedbáván a dochází ke zhoršení kvality kompenzace diabetu a celkového zdravotního stavu pacienta.

Pokročilé technologie a stále se zrychlující vývoj v mnoha oblastech vědy a techniky umožnil vznik celé řadě nových způsobů neinvazivního měření glykemie. Většina těchto metod je založena na interakci glukózy se světlem v oblasti infračerveného záření. Mezi nejvíce perspektivní metody neinvazivního stanovení glykemie patří zejména Ramanova spektroskopie a spektroskopie blízké a střední infračervené oblasti (NIR, MIR). I tyto metody však zatím nedosahují dostatečné přesnosti, aby mohly nahradit současné komerční invazivní glukometry a ulehčit tak pacientům, kteří trpí onemocněním diabetes mellitus.

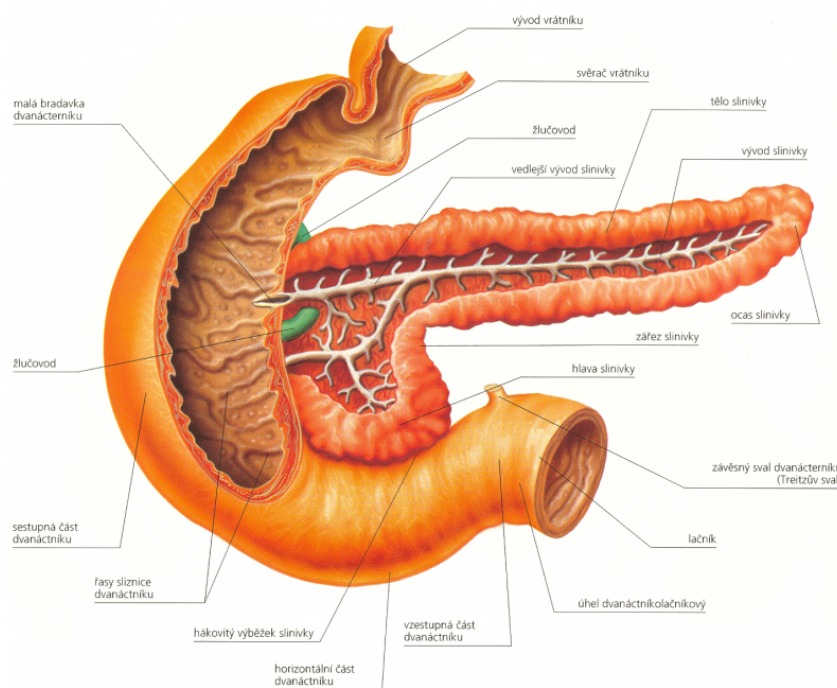
Tato diplomová práce se zabývá možnostmi neinvazivního měření glykemie, zejména metodou spektroskopie blízké infračervené oblasti. V teoretické části práce je čtenář seznámen s onemocněním diabetes mellitus a základními principy interakce tkáně na záření, které jsou nezbytné pro pochopení této problematiky. Jsou zde uvedené některé perspektivní metody neinvazivního měření glykemie včetně spektroskopie blízké infračervené oblasti, která je stěžejním prvkem praktické části. Byla provedena také literární rešerše této problematiky. V praktické části se nachází podrobný popis vývoje vlastního zařízení pro neinvazivní měření glykemie s využitím fotopletysmografie. V této části jsou popsány také nalezené nedostatky zařízení včetně návrhů na jejich eliminaci.

Teoretická část

1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus patří mezi chronické metabolické onemocnění, které vzniká v důsledku nedostatečného množství inzulínu nebo jeho snížené účinnosti. Projevuje se špatnou regulací koncentrace glukózy v krvi. Hodnota glykemie u člověka bez diabetu je udržována v úzkém rozmezí 3–8 mmol/l. Onemocnění je doprovázeno komplexní poruchou metabolismu tuků, cukrů a bílkovin. S postupem času se u nemocného rozvíjejí četné cévní komplikace specifické pro diabetes mellitus (retinopatie, nefropatie, neuropatie nebo urychlená ateroskleróza).

S onemocněním diabetes mellitus je úzce spjatá slinivka břišní neboli pankreas (viz obr. 1). Tato žláza s exokrinní a endokrinní sekrecí se anatomicky skládá ze tří hlavní částí: caput, corpus, cauda.



Obrázek 1: Slinivka břišní a dvanáctník [2]

Buňky s vnější sekrecí produkují pankreatickou šťávu, která je vývodem ductus pancreaticus major odváděna do duodena. Pankreatická šťáva obsahuje enzymy, které podporují trávení tuků a bílkovin. Vnitřní sekreci zajišťují Langerhansovy ostrůvky, které zaujímají 2–3 % hmotnosti pankreatu. Skládají se z několika buněk, které produkují následující hormony:

- A buňky – glukagon
- B buňky – inzulín
- D buňky – somatostatin
- PP buňky – pankreatický polypeptid

Glukagon je hlavní katabolický hormon, který stimuluje přímo sekreci inzulínu. Stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenezi a díky tomu zvyšuje produkci glukózy v játrech. Podílí se také na oxidaci mastných kyselin v játrech a tvorbě ketolátek.

Inzulin je specifický glykoprotein, který významným způsobem přispívá k udržení glukózové homeostázy v organismu.

Somatostatin tlumí sekreci růstového hormonu a jeho účinky jsou většinou inhibiční. Fyziologické působení pankreatického polypeptidu zatím není zcela jasné. [1, 4]

1.1 Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu většinou vzniká v mladém věku do 20 let. Mezi jeho časté příznaky patří znatelný úbytek tělesné hmotnosti, ketoacidóza, polydypsie a polyurie. Onemocnění je doprovázeno také zvýšenou únavou a poruchami zraku.

Příčinou vzniku diabetu 1. typu bývá autoimunitní porucha často doprovázená genetickou predispozicí. Imunitní systém napadá beta buňky Langerhansových ostrůvků a dochází k rapidnímu poklesu množství vylučovaného inzulinu. Léčba je založena na podávání inzulinu několikrát denně pomocí inzulinových per nebo kontinuálně s využitím inzulinové pumpy. Nedílnou součástí léčby je také dodržování předepsané sacharidové diety. [1, 4]

1.2 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je charakteristický vznikem ve vyšším věku, zpravidla po 30. roce života. Na rozdíl od předchozího typu nedochází k poklesu vylučovaného množství inzulinu, ale nastává nerovnováha mezi jeho množstvím a účinkem na metabolismus sacharidů. Onemocnění je ve většině případů doprovázeno obezitou.

Léčba je založena na úpravě stravování a životního stylu pacienta. Při této léčbě je velmi důležitý pravidelný pohyb a zdravá životospráva. Jestliže tato léčba nepomáhá, nemocný přechází k pravidelné aplikaci inzulinu jako u předchozího typu diabetu. [1, 4]

1.3 Selfmonitoring

Klíčovou součástí úspěšné léčby obou typů diabetu je správný selfmonitoring glykemie. Ten je založen na častém a pravidelném měření glykemie pomocí glukometrů nebo senzorů pro kontinuální monitoraci glykemie (viz obr. 2). Znalost aktuální glykemie pomáhá určit odpovídající množství aplikovaného inzulinu a poskytuje pacientovi pocit sebejistoty ohledně aktuálního

stavu. Častý selfmonitoring je také důležitý pro včasné zachycení nebezpečných stavů pacienta – hypoglykemie a hyperglykemie. [3]



(a) Glukometr Accu-Chek Performa

(b) CGM system Medtronic MiniMed

Obrázek 2: Zařízení pro selfmonitoring glykemie [8, 9]

1.3.1 Hyperglykemie

Hyperglykemie vniká při překročení hranice glykemie 10 mmol/l nejčastěji v důsledku nedostatku inzulínu. Krátkodobé trvání není příliš nebezpečné a pro eliminaci postačí dočasně zvýšit dávku inzulínu. Při dlouhodobé neléčené hyperglykemii však vzniká diabetická ketoacidóza. Tato akutní metabolická komplikace způsobuje acidózu organismu a může vést až k akutnímu selhání ledvin, případně až ke smrti. [1]

1.3.2 Hypoglykemie

Hypoglykemie je akutní patologický stav, kdy dochází k poklesu glykemie pod hodnotu 3,3 mmol/l v plasmě. U části pacientů již při této hraniční hodnotě může docházet k závažným klinickým projevům. Záleží také na rychlosti vzniku hypoglykemie a času trvání. Občasný výskyt hypoglykemie (1–2krát týdně) u pacientů léčených inzulínem je nevyhnutelný a nepředstavuje větší nebezpečí. Je však potřeba okamžitě dodat organismu potřebnou dávku jednoduchých sacharidů (10–20 gramů). Nejčastější příčinou vzniku hypoglykemie u diabetiků je zvýšená fyzická aktivita, vynechání pravidelného přísunu sacharidů nebo příliš vysoká dávka inzulínu. [1]

2 Interakce tkáně se zářením

Interakci tkáně na záření lze popsat pomocí čtyř základních spektroskopických parametrů – absorpčního koeficientu μ_a , koeficientu rozptylu μ_s , faktoru anizotropie¹ g a redukovaného koeficientu rozptylu $\mu'_s = \mu_s(1-g)$. Absorpční koeficient udává schopnost látky absorbovat dopadající záření. S jeho zvyšující se hodnotou projde dopadající záření menším objemem tkáně a sníží se také intenzita odraženého světla.

$$\mu_a = 2,303\epsilon C \quad (1)$$

ϵ je molární absorpční koeficient ($dm^3mol^{-1}cm^{-1}$),

C je molární koncentrace (mol/dm^3)

Redukovaný koeficient rozptylu udává převrácenou hodnotu vzdálenosti, kterou urazí rozptýlený foton dříve, než změní svůj počáteční směr. Závisí na něm intenzita rozptýlených fotonů záření.

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) = \sigma\rho \quad (2)$$

σ je účinný průřez,

ρ je hustota částic.

Účinný průřez ($\sigma = \phi r^2$) udává efektivní část částice, která může způsobit rozptyl dopadajícího záření. Intenzitu odraženého a přeneseného světla ve vzdálenosti l lze pak vyjádřit pomocí vztahu:

$$I = I_0 e^{-l\sqrt{(3\mu_a(\mu_a+\mu'_s))}} = I_0 e^{-\mu_{eff}l} \quad (3)$$

I_0 je počáteční intenzita záření,

μ_{eff} extinkční koeficient. [28]

2.1 Princip vibrační spektroskopie

Vibrace molekul jsou základní podmínkou pro řadu neinvazivních metod měření glykemie (MIR, NIR – viz kapitola 3.2). Vibrace jednoduché dvou atomární molekuly lze přiblížit pomocí modelu harmonického oscilátoru složeného ze dvou prvků o hmotnostech m_1 a m_2 (viz obr. 3).



Obrázek 3: Model oscilátoru složeného ze dvou atomů [6]

¹Průměrný kosinus úhlu, při kterém je foton rozptýlen

V tomto případě lze aplikovat Hookův zákon a vyjádřit potenciální energii (V) jako:

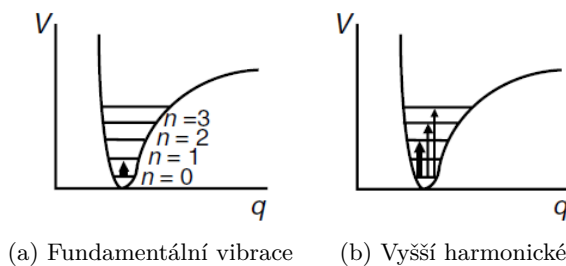
$$V = \frac{1}{2}k(r - r_e)^2 = \frac{1}{2}kq^2 \quad (4)$$

$k(N/m)$ je silová konstanta vazby,

r je mezi atomární vzdálenost během vibrací,

r_e je mezi atomární rovnovážná vzdálenost

q je souřadnice posunutí.



Obrázek 4: Závislost potenciální energie na velikosti posunutí [6]

Výsledná křivka závislosti energie V na posunutí q na parabolický tvar a je symetrická vzhledem k rovnovážné vzdálenosti r_e (viz obr. 4). Na základě toho modelu lze vypočítat vibrační frekvenci vazby ν_0 pomocí:

$$\nu_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (5)$$

kde redukovaná hmotnost $m = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$.

Z této rovnice je patrné, že vibrační frekvence molekul jsou závislé na hmotnosti jednotlivých atomů a síle vazby. Aby došlo k interakci záření s molekulou je nutné, aby její vibrační frekvence byla shodná s frekvencí záření. Na tomto principu jsou založeny metody infračervené spektroskopie. Je třeba také poznamenat, že na základě kvantové mechaniky vibrační energie molekul nabírají pouze diskrétních hodnot:

$$E = h\nu_0(n + \frac{1}{2}) \quad (6)$$

h je Planckova konstanta ($6,626 \times 10^{-34} Js$),

$n = 0, 1, 2, \dots$ je vibrační kvantové číslo.

Na základ Boltzmannové distribuce se většina molekul nachází při laboratorní teplotě na úrovni vibračního kvantového čísla $n = 0$. Díky tomu ve spektru dominují vibrační přechody molekul z úrovně $n = 0$ na $n = 1$, které se označují jako fundamentální vibrace. Ty se vyskytují v drtivě většině v pásmu vlnových délek $\lambda = 2,5\text{--}50 \mu m$. [6]

2.1.1 Vibrace složitějších molekul

Je jasné, že vibrace složitějších molekul již nelze popisovat jednoduchým modelem harmonického oscilátoru. Dochází ke vzniku odpuzivých sil mezi vibračními atomy a možnosti disociace při velkém prodloužení mezi atomární vazby (r). Proto se zavádí model anharmonického oscilátoru:

$$E = hv_0(n + \frac{1}{2}) - \chi hv_0(n + \frac{1}{2})^2 \quad (7)$$

χ je konstanta anharmonicity.

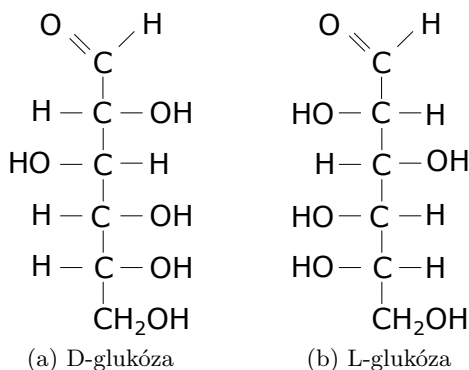
Na rozdíl od modelu harmonického oscilátoru nejsou zde energetické úrovně vždy ve stejné vzdálenosti, a proto je třeba brát v úvahu možný přechod přes více než jednu energetickou hladinu. Díky tomu kromě fundamentálních vibrací se ve spektru vyskytnou také vyšší harmonické složky, které jsou způsobeny změnou energetické úrovně $\Delta n \geq 2$.

Každá nelineární molekula obsahující N atomů má $3N - 6$ stupňů volnosti², které odpovídají počtu fundamentálních vibrací dané molekuly. Ty reprezentují vnitřní atomové pohyby se stejnou fází a frekvencí, ale s různými amplitudami.

Kromě fundamentálních a vyšších harmonických vibrací molekul lze pozorovat také jejich kombinační vibrace. Pravděpodobnost jejich vzniku je však významně snížena oproti fundamentální vibracím. Harmonické a kombinační vibrace mají také mnohem nižší intenzitu a vyskytují se zejména v pásmu blízké infračervené oblasti $\lambda = 800\text{--}2500\text{ nm}$. [6]

2.2 Optické vlastnosti glukózy

Glukóza ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) je klíčovým monosacharidem pro řadu metabolických reakcí v lidském těle. Vyskytuje se ve dvou opticky rozdílných isomerech, avšak v lidském těle se vyskytuje pouze ve formě D-glukózy (viz obr. 5).

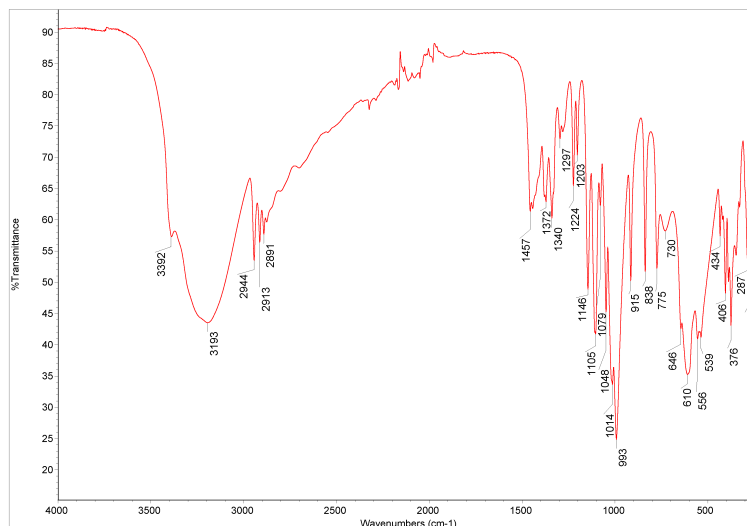


Obrázek 5: Konfigurační vzorce glukózy ve Fischerově projekci

Mezi její dominantní chemické vazby patří zejména C–C, C–H a O–H. Jejich fundamentální vibrace ve střední infračervené oblasti (MIR) se nachází na vlnočtu 836, 911, 1 011, 1 047, 1 076

²Lineární molekuly mají pouze $3N - 5$ stupňů volnosti, jelikož rotace kolem osy nemá smysl.

a $1\,250\text{ cm}^{-1}$. Tyto fundamentální vibrace jsou připisovány vazbám C–H. Další fundamentální vibrace se nachází na vlnočtu $1\,026\text{ cm}^{-1}$ ($\lambda = 9\,747\text{ nm}$) a je připisována vazbě C–O–H. Silné kombinační a vyšší harmonické vibrace se nachází v okolí vlnočtu $3\,550$, $2\,961$ a $2\,947\text{ cm}^{-1}$ a jsou připisovány vazbě O–H. [28]



Obrázek 6: MIR spektrum glukózy [30]

V blízké infračervené oblasti (NIR) se nachází pouze kombinační a vyšší harmonické vibrační pásy glukózy (viz tab. 1). V této oblasti se však nachází také silné vibrační pásy ostatních složek lidského těla. [28]

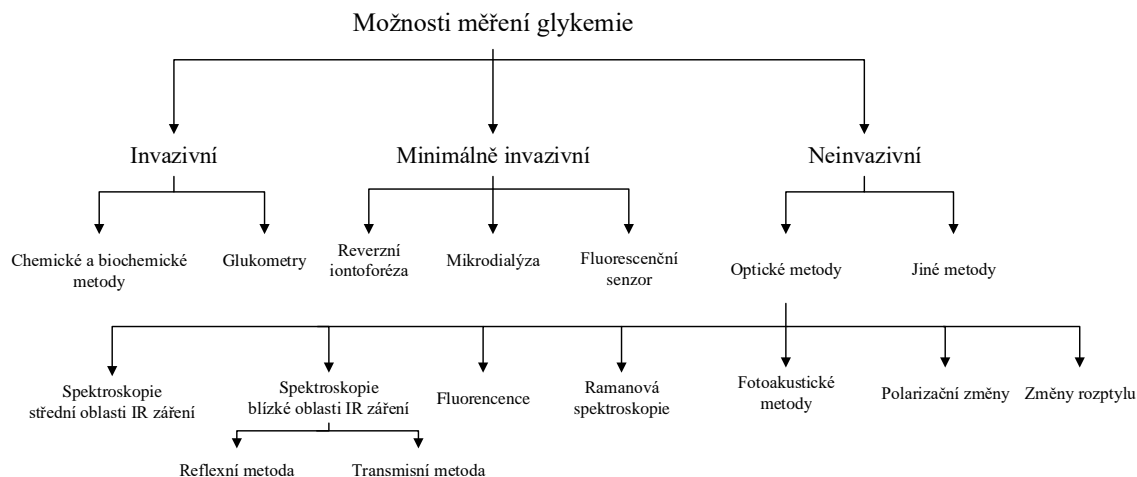
Tabulka 1: Teoretické absorpční vlnové délky vybraných látek v těle (hodnoty jsou v nm) [28]

| Glukóza | Voda | Hemoglobin | Tuky | Proteiny |
|---------|------|------------|------|----------|
| 714 | 749 | 760 | 770 | |
| | | 805 | | |
| | | 820 | | |
| 939 | 880 | 910 | 920 | 910 |
| | | 980 | | |
| 1126 | 1211 | 1020 | 1040 | 1020 |
| 1408 | 1450 | | | |
| 1536 | | | | |
| 1688 | | | | |
| | 1787 | | | |
| | 1934 | | | |
| 2261 | | | 2299 | 2174 |
| 2326 | | | 2342 | 2288 |

² $\lambda = 11\,962, 10\,977, 9\,891, 9\,551, 9\,293$ a $8\,000\text{ nm}$

3 Možnosti měření glykemie

Díky neustálému vývoji technologií se objevuje čím dál více možností, jak měřit koncentraci glukózy v těle (viz obr. 7). V současné době v komerčních zařízeních pro měření glykemie dominují pouze invazivní metody měření, což je dáno zejména vysokou přesností výsledků, se kterou se neinvazivní způsoby zatím nemůžou srovnávat. V této kapitole jsou popsány invazivní metody měření komerčně dostupných glukometrů a také některé perspektivní neinvazivní metody.



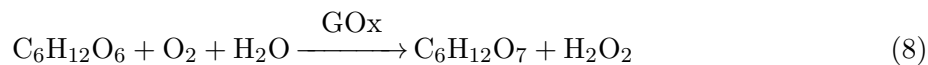
Obrázek 7: Možnosti měření glykemie [10]

3.1 Invazivní a minimálně invazivní metody měření glykemie

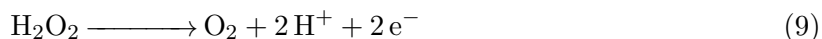
Invazivní metody jsou používány ve většině komerčních glukometrů a CGM senzorů. Jejich hlavní výhodou je velmi dobrá přesnost měření a relativně nízké finanční náklady. Pro měření je však nezbytná často bolestivá penetrace kůže za účelem získání vzorku krve.

3.1.1 Elektrochemická metoda

Tradiční glukometry a CGM senzory jsou založeny na elektrochemické metodě měření. Tato metoda je založena na oxidaci glukózy s využitím enzymu glukózo-oxidázy (GOx). Po aplikaci dostatečného množství krve na měřicí elektrodu dochází k chemické reakci (viz rovnice 8), díky které vznikne kyselina glukonová a peroxid vodíku. Obdržené množství peroxidu vodíku je úměrné množství glukózy ve vzorku.



Peroxid vodíku (H_2O_2) je poté redukován a vzniklý elektrický proud nebo prošlý náboj lze změřit pomocí ampérmetrické nebo coulometrické metody (viz rovnice 9). Z naměřené hodnoty se poté stanoví výsledná koncentrace glukózy v měřeném vzorku.

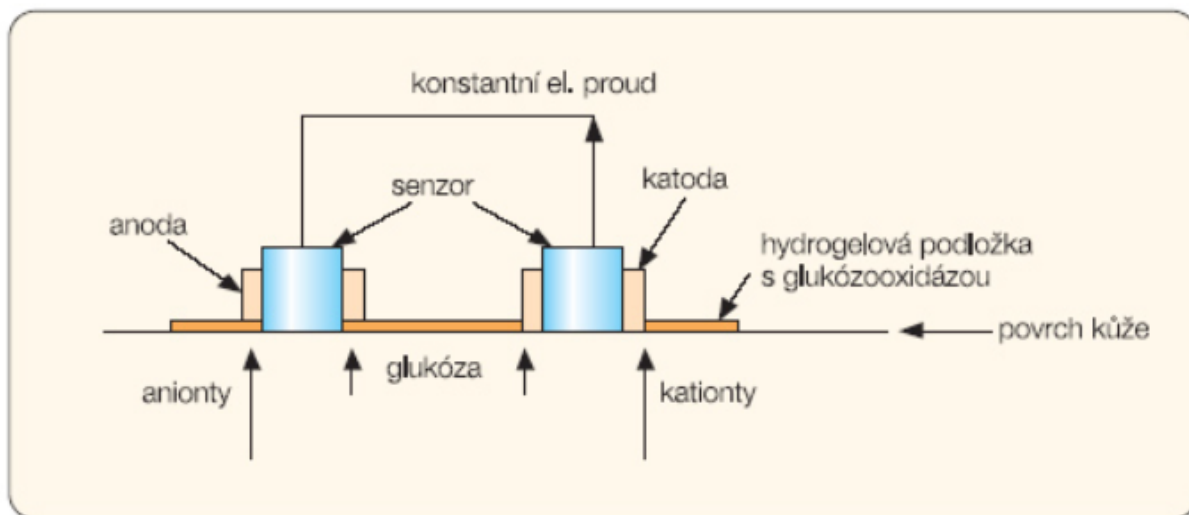


Elektrochemický způsob měření patří mezi nejpřesnější metody stanovení glykemie. Výhodou je také velmi vysoká citlivost na změny koncentrace a spolehlivost. [3, 10]

3.1.2 Reverzní iontoforéza

Reverzní iontoforéza využívá slabého elektrického proudu pro transport molekul glukózy přes kůži bez bolestivé penetrace. Poté je glukóza zachytávána v hydrogelové podložce s glukózo-oxidázou a její množství lze stanovit pomocí elektrochemické metody (viz obr. 8). Tato metoda byla použita v komerčně dostupném zařízení GlucoWatch, ale neměla úspěch.

Velkou nevýhodou reverzní iontoforézy je dlouhotrvající transport glukózy přes kůži, který může dosahovat až 20 minut (lag time). Tak dlouhá doba zpoždění již může vést ke špatné léčbě diabetu. Další nevýhodou této metody je malá přesnost měření způsobena přítomností potu. Zařízení využívající tuto metodu je nutné často kalibrovat a velké množství pacientů vykazovalo vznik bolestivého podráždění kůže v místě měření. [10, 12]



Obrázek 8: Princip iontoforézy [12]

3.2 Neinvazivní metody měření glykemie

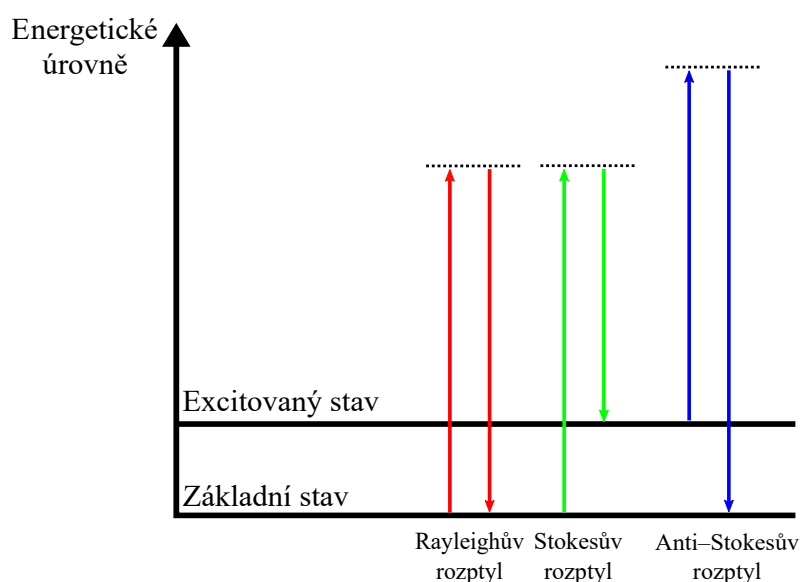
Neinvazivní metody měření glykemie jsou založené na fokusaci světelného svazku do těla subjektu, kde dochází k modifikaci záření. Tyto změny jsou snímány a použity pro vyhodnocení výsledné koncentrace glukózy v měřené oblasti. Hlavní výhodou neinvazivním metod je eliminace penetrace kůže a odstranění nepříjemné bolesti při odebírání vzorků pro analýzu konvenční metodou. Absence přímého styku měřicího zařízení s glukózou však nedovoluje použít pro měření přesné elektrochemické metody.

V současné době je v odborné literatuře popsáno množství neinvazivních metod měření glukózy (viz obr. 7), avšak žádná zatím nedosahuje dostatečně velké přesnosti pro běžné použití v komerčních glukometrech. Níže jsou popsány vybrané metody pro neinvazivní měření glykemie včetně spektroskopie blízké infračervené oblasti (NIR), která bude použita při řešení praktické části diplomové práce. [10]

3.2.1 Ramanova spektroskopie

Ramanova spektroskopie patří mezi slibné metody neinvazivního měření glykemie. Je založena na interakci monochromatického záření s měřenou molekulou a následném snímání rozptýlených fotonů. Na rozdíl od NIR spektroskopie pracuje s fundamentálními vibračními přechody molekul. Poté co foton přijde do styku s molekulou dochází ke třem základním interakcím (viz obr. 9):

- Rayleighův rozptyl
- Stokesův rozptyl
- Anti-Stokesův rozptyl

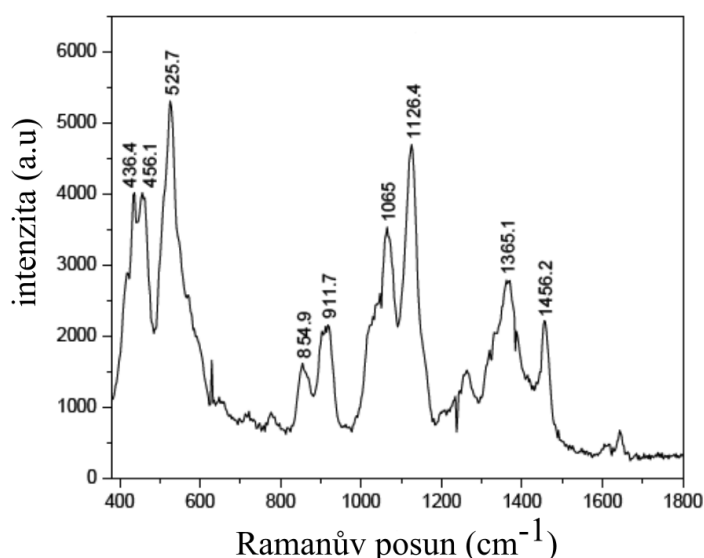


Obrázek 9: Princip Ramanova rozptylu [11, 13]

Rayleighův rozptyl je nejčastější jev, který nastává v Ramanově spektroskopii. Dopadající excitační foton záření interaguje s molekulou a vybudí ji na vyšší virtuální energetickou úroveň. Molekula se poté vrátí do svého původního vibračního stavu a při změně vyzáří fotony o stejné vlnové délce jako výchozí excitační záření. Fotony Rayleighova rozptylu nemají žádnou informační hodnotu, a proto nejsou používány pro analýzu.

Pro analýzu se využívá Stokesova a anti-Stokesova rozptylu. Tyto interakce jsou méně časté než Rayleighův rozptyl, ale nesou požadovanou informaci o zkoumaném vzorku. Stokesův rozptyl nastává, když se molekula z virtuální energetické úrovně nevrátí do svého základního stavu, ale zůstane v excitovaném vibračním stavu. Během tohoto procesu vyzáří fotony o nižší vlnové délce ($\lambda_0 - \lambda_S$) než měl excitační foton. Velikost posunu vlnové délky je pak typická pro jednotlivé molekuly, tzn. každá molekula má svůj specifický posun vlnové délky (λ_S), který není závislý na vlnové délce budícího záření (viz obr. 10).

Anti-Stokesův rozptyl nastává, pokud se molekula již při vybudzení nachází v excitovaném vibračním stavu. Při interakci s budícím fotonem pak dojde k přesunu molekuly do základního stavu a vyzářené fotony mají větší vlnovou délku než excitační ($\lambda_0 + \lambda_S$).



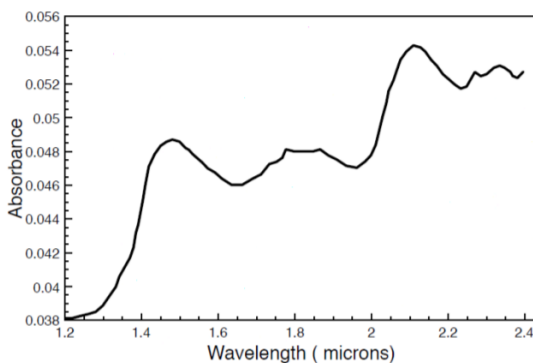
Obrázek 10: Charakteristické Ramanovo spektrum glukózy ve vodním roztoku³[29]

Pro měření se nejčastěji používá pouze Stokesův rozptyl, jelikož jeho fotony mají mnohem vyšší intenzitu než anti-Stokesovy. Mezi nevýhody Ramanovy spektroskopie patří velké rušení způsobené fluorescencí ostatních látek v krvi. Vzhledem k tomu, že Stokesovy fotony mají velmi malou intenzitu v porovnání s okolním rušením. Pro měření je proto potřeba relativně drahé vybavení. [10, 11, 13]

³ $\lambda(nm) = 10^7 x^{-1} (cm^{-1})$

3.2.2 Spektroskopie blízké infračervené oblasti

Spektroskopie blízké infračervené oblasti (NIR) využívá záření v rozmezí $800\text{--}2\,500\text{ nm}$ ($12\,500\text{--}4\,000\text{ cm}^{-1}$). Během průchodu IR záření tkání dochází k interakci s opticky aktivními složkami, jakými jsou glukóza, voda, tuky a proteiny (viz obr. 11). V této IR oblasti se nachází kombinační a vyšší harmonické vibrační složky těchto molekul (viz kapitola 2.1).



Obrázek 11: Absorpční spektrum glukózy [31]

Spektroskopie blízké infračervené oblasti je absorpční technika, která vychází z Lambert–Beerova zákona absorpce záření v látce. Intenzita zaznamenaných spektrálních záznamů je závislá na koncentraci látky v místě měření.

$$A = \epsilon C d = -\log \frac{I}{I_0} = -\log T \quad (10)$$

A je absorbance dané látky,

ϵ je její molární absorpční koeficient,

C je molární koncentrace látky v roztoku,

d je tloušťka vrstvy.

Výslednou absorbanci látky lze určit také na základě logaritmu poměru intenzity vstupujícího (I_0) a vystupujícího (I) ze vzorku měřené tkáně. Tento poměr je označován jako transmitance (T). Během interakce tkáně s IR zářením vniká také částečný odraz dopadajících fotonů. Schopnost odrazit dopadající záření je odrazivost (R) je závislá na chemickém složení, povrchu, polarizaci a vlnové délce dopadajícího záření. Na základě Kirchhoffova zákona tepelného vyzařování tak musí být zachována rovnost:

$$1 = A + R + T \quad (11)$$

Nevýhodou této metody je relativně slabá absorpce glukózy v pásmu NIR a vysoké rušení způsobené ostatními IR aktivními složkami tkáně (zejména H_2O). Díky slabé absorpci je ale možné proniknout hlouběji do tkáně, v řádech jednotek až desítek milimetrů. Větší průnik tkání pozitivně ovlivňuje sensitivitu této metody. Vhodným místem pro *in vivo* měření glukózy je ušní lalůček, konečky prstů, případně rty nebo jazyk. [10, 11, 13]

3.2.3 Spektroskopie střední infračervené oblasti

Spektroskopie střední infračervené oblasti pracuje s IR zářením v rozsahu 2 500–25 000 nm (4 000–400 cm^{-1}) a je založena na podobném principu jako NIR (viz kapitola 3.2.2). Využívá však pouze fundamentální vibrace měřených molekul, které mají mnohem vyšší absorpci záření a jsou vysoce specifické pro jednotlivé vazby.

Předností této metody je velmi malá interference ostatní složek tkáně a velká sensitivita na změny koncentrace měřené látky. Velkou nevýhodou je však velmi malá pronikavost záření do lidské tkáně. Proto tato metoda není příliš vhodná pro neinvazivní měření glykemie. [10, 11, 13]

3.2.4 Polarimetrie

Polarimetrie využívá pro stanovení koncentrace měřené látky její schopnosti rotace dopadajícího polarizovaného světla. Velikost rotace závisí na vzdálenosti, koncentraci dané látky a její rotační konstantě. Při fyziologických hodnotách glukózy a vzdálenosti 1 cm, dochází k rotaci polarizovaného světla touto látkou přibližně o 0,005 stupňů. Vzhledem k tomu, že kůže způsobuje vysoký rozptyl dopadajícího záření je nejvhodnějším místem pro invivo měření přední oční komora, která obsahuje nitrooční tekutinu.

Potřebné vybavení pro polarimetrické měření není příliš nákladné. Jako zdroj záření lze použít zdroj viditelného světla nebo NIR záření, které je nutné následně polarizovat pomocí polarizátoru. Pro detekci se používá polarimetr, který je schopný detekovat změnu rotace dopadajícího záření.

Tato metoda není pro invivo měření glukózy příliš vhodná, jelikož dochází k silnému zkreslení vlivem jiných opticky aktivních látek v nitrooční tekutině. Tento problém lze částečně eliminovat použitím více zdrojů záření s různými vlnovými délkami. [7]

3.2.5 Fotoakustická spektroskopie

Princip fotoakustické spektroskopie je založen na velmi rychlém zahřátí zkoumaného vzorku pomocí laserového svazku s vysokou energií. Rychlým zahřátím vzniká tlaková vlna, která je následně snímána akustickým detektorem. Pro přesnou detekci měřené látky je nutné použít velmi výkonného laseru a pro měření je třeba použít také více vlnových délek.

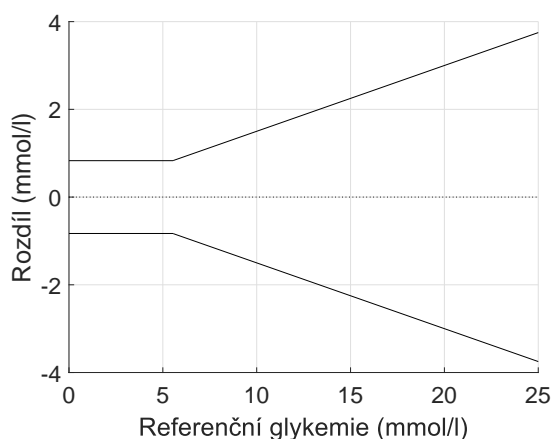
Tyto požadavky dělají s fotoakustické spektroskopie velmi komplexní a finančně náročnou metodu pro stanovení koncentrace glukózy. Výsledná přesnost je však srovnatelná s klasickými absorpčními technikami pro neinvazivní měření glukózy. [7]

4 Vyhodnocení přesnosti senzorů pro měření glykemie

Dostatečná přesnost je klíčovým parametrem každého zařízení pro měření glykemie. Požadavky na přesnost a ostatní vlastnosti glukometrů pro osobní použití jsou popsány v normě ČSN EN ISO 15197. Ta vymezuje přesnost glukometrů při in vitro testování následovně:

- alespoň 95 % všech naměřených hodnot glykemie menších než 5,5 mmol/l musí být v toleranci $\pm 0,83$ mmol/l od referenční hodnoty,
- alespoň 95 % všech naměřených hodnot glykemie $\geq 5,5$ mmol/l musí být v toleranci ± 15 % od referenční hodnoty,
- 99 % naměřených dat se má nacházet v zónách A a B Parkes Error Grid analýzy.

První dva body požadavků na přesnost lze graficky vyjádřit pomocí grafu závislosti rozdílů referenční a měřené glykemie na referenční hodnotě získané z laboratorního zařízení (viz obr. 12). Vyznačené jsou tolerance, ve kterých by se mělo vyskytovat 95 % naměřených dat. [14]



Obrázek 12: Graf závislosti rozdílu obou hodnot na referenční glykemii [14]

4.1 Relativní chyba MARD

Častou metodou vyjádření přesnosti senzoru pro měření koncentrace glukózy v těle je výpočet relativní chyby MARD. Ta určuje průměrný procentuální rozdíl mezi hodnotami glykemie naměřenými senzorem a jim odpovídajícími referenčními hodnotami (viz rovnice 12).

$$MARD = \frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^N \frac{|Glu^{senzor} - Glu^{ref}|}{Glu^{ref}} \times 100 \% \quad (12)$$

N je počet měření,

Glu^{senzor} je hodnota glykemie ze senzoru,

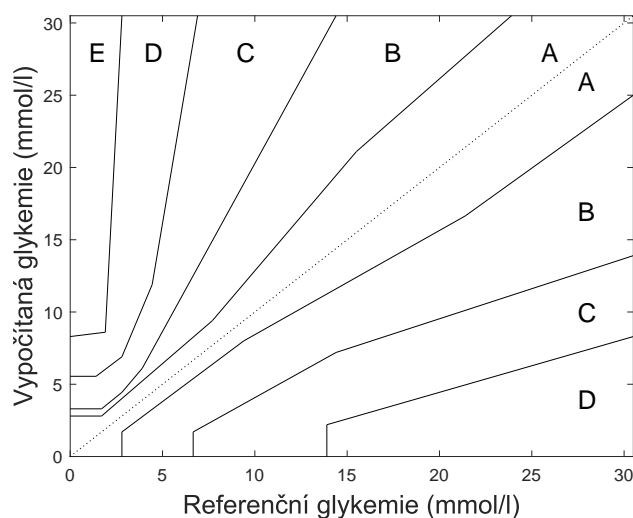
Glu^{ref} je glykemie získaná z referenčního zařízení.

Kromě relativní chyby MARD se často udává také, jaké procento hodnot ze senzoru se nachází v toleranci $\pm 0,83$ mmol/l od referenční hodnoty pro koncentrace $< 5,5$ mmol/l. Pro glykemie $\geq 5,5$ mmol/l je tato tolerance $\pm 15\%$ od referenční hodnoty. [3, 14]

4.2 Parkes Error Grid analýza

Parkes Error Grid⁴(PEG) analýza patří mezi nejčastější metody vyhodnocení přesnosti senzorů pro měření glykemie. Pro grafickou prezentaci výsledků se používá graf závislosti naměřené glykemie na referenční hodnotě, který je rozdělen do pěti klinicky významných zón (viz obr. 13):

- **A** – obsahuje naměřené hodnoty, které se od referenční glykemie neliší o více než 20 %,
- **B** – zahrnuje hodnoty, které přesahují 20% chybu, ale jsou klinicky akceptovatelné,
- **C** – hodnoty vedou k chybné aplikaci inzulinu nebo k podání nadměrné dávky sacharidů,
- **D** – tyto hodnoty vedou k chybné léčbě, která může ohrozit pacienta,
- **E** – tato měření způsobí zcela protikladnou léčbu, která kriticky ohrožuje pacienta.



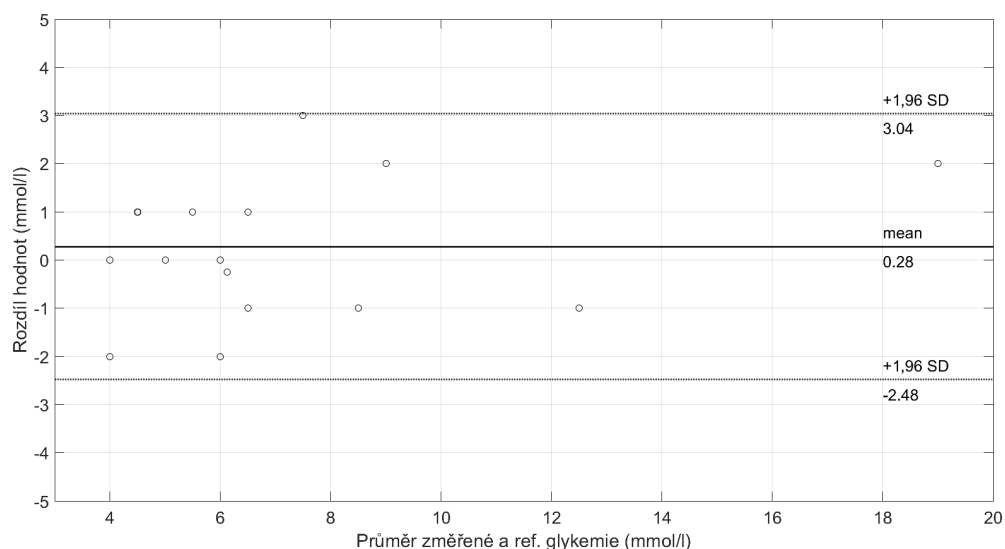
Obrázek 13: Graf Parkes Error Grid analýzy [14]

Součástí PEG analýzy je také početní vyjádření, jaké procento hodnot se nachází v jednotlivých oblastech grafu. V ideálním případě by se v zónách A a B mělo nacházet alespoň 99 % všech naměřených hodnot ze senzoru. [3, 14]

⁴Nahradila zastaralou Clarke Error grid analýzu, která se vyskytuje ve většině odborných publikací. Liší se mezními hodnotami jednotlivých zón grafu.

4.3 Bland–Altmanova analýza

Častým způsobem vyjádření přesnosti zařízení pro měření glykemie je Bland–Altmanova analýza, která je vhodná pro porovnání rozdílných metod měření stejné veličiny. Výsledkem této analýzy je graf, který udává závislost rozdílů obou metod na jejich střední hodnotě (viz obr. 14). Na grafu lze nalézt také střední hodnotu rozdílů obou měřicích metod a vykreslený 95% interval spolehlivosti, který se v případě normálního rozdělení dat nachází v rozmezí $\pm 1,96 SD$ od střední hodnoty (SD je směrodatná odchylka). Normalitu dat je potřeba vždy ověřit pomocí vhodného testu normálního rozdělení (np. Shapirův–Wilkův test). [15]



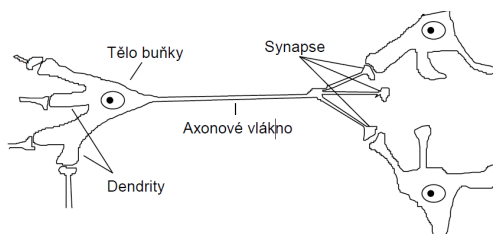
Obrázek 14: Graf Bland–Altmanovy analýzy [15]

5 Přehled použitých metod pro analýzu dat v praktické části

V praktické části této práce budou kromě metod vyhodnocení přesnosti výsledného zařízení (viz kapitola 4) použity také metody analýzy závislosti dvou proměnných a analýza pomocí neuronových sítí. Tato kapitola nastiňuje principy těchto metod.

5.1 Neuronové sítě

Umělé neuronové sítě jsou založeny na bázi fyziologického neuronu (viz obr. 15). Neuron se skládá z několika dendritů, které reprezentují místo vstupu signálu do těla neuronu. Tělo, neboli soma, sčítá signály přicházející na jednotlivé dendrity, dochází k excitaci neuronu a přenesení vzniklého napětového potenciálu pomocí axonu na synapse, které tento signál upravují a přenašejí na dendrity následujícího neuronu. [16]



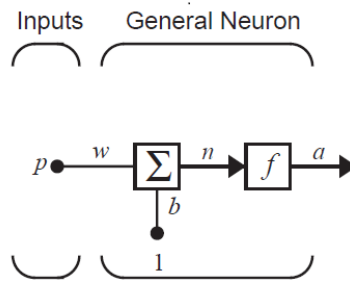
Obrázek 15: Model neuronu [16]

5.1.1 Model perceptronu

Základní model umělého neuronu (viz obr. 16) je tvořen vstupní hodnotou p , která je následně vynásobena hodnotou váhy w daného perceptronu a přesunuta na sumátor. Zde dochází k přičtení hodnoty b , která reprezentuje vnitřní potenciál perceptronu. Výstup sumátoru n je přiveden na příslušnou přenosovou funkci neuronu $f()$ (viz obr. 17) a dochází k vypočtení výsledné hodnoty perceptronu a . Celý proces funkce perceptronu lze tedy zapsat pomocí rovnice:

$$a = f(wp + b) \quad (13)$$

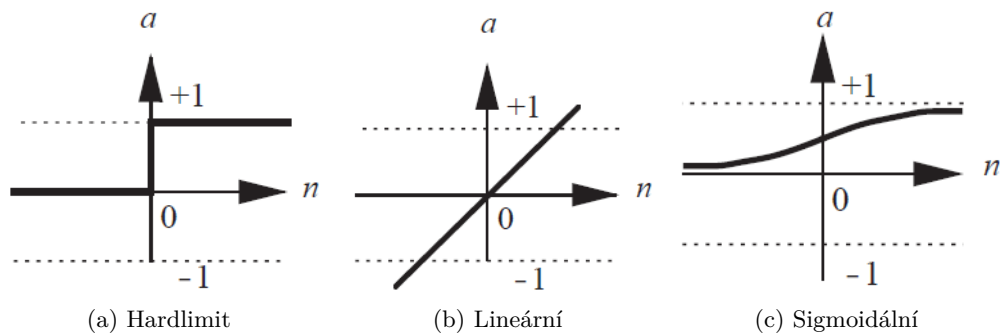
Při porovnání části perceptronu s biologickým neuronem hodnota vah w odpovídá síle synapsí, sumátor a přenosová funkce $f()$ reprezentuje tělo neuronu. Výstup a je pak napětí přenesené na axon biologického neuronu. Hodnoty vah a vnitřního potenciálu perceptronu lze modifikovat, k jejich změnám dochází během procesu učení se perceptronu, až do doby než výstup neuronu bude odpovídat referenčním hodnotám. [33]



Obrázek 16: Model perceptronu [33]

5.1.2 Přenosové funkce

Přenosové funkce (viz obr. 17) použité v perceptronu je třeba vhodně zvolit podle toho, jaký problém bude pomocí perceptronu řešit. Existuje celá řada lineárních a nelineárních přenosových funkcí $f()$, níže jsou popsány tři nejpoužívanější. [33]



Obrázek 17: Základní přenosové funkce [33]

Hardlimit

Přenosová funkce Hardlimit se vyznačuje tím, že do určité hodnoty n nabírá výstup perceptronu a hodnotu 0, a poté se skokově přesune na hodnotu 1. Této přenosové funkce se využívá pro klasifikaci vstupních hodnot do dvou množin. Hodnotu n , na které dojde k přeskočení je možné nastavit pomocí hodnoty vah a vnitřního potenciálu perceptronu. [33]

Lineární přenosová funkce

Lineární přenosová funkce (viz obr. 17) se vyznačuje lineární závislosti výstupu perceptronu a na výstupu sumátoru n . Bod, ve kterém protne přímka x-ovou osu lze určit pomocí hodnot vah a vnitřního potenciálu. Tato přenosová funkce se používá v NN typu ADALINE¹. [33]

¹Adaptive Neural Networks

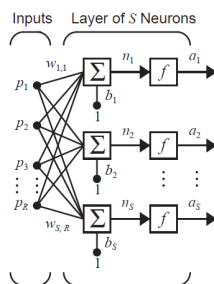
Sigmoidální přenosová funkce

Poslední často používaná přenosová funkce nese název sigmoidální (viz obr. 17) a používá se hlavně v pokročilých neurovnových sítích obsahujících několik vrstev neuronů. Výstup této funkce je dán: [33]

$$a = \frac{1}{1 + e^{-n}} \quad (14)$$

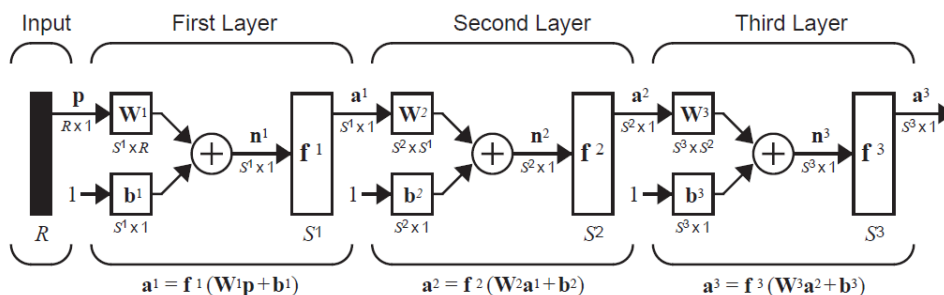
5.1.3 Neuronová síť

Jelikož perceptron sám o sobě nemá dostatečné možnosti pro řešení složitějších problémů, v praxi se používá velké množství vzájemně propojených perceptronů. Jednotlivé perceptrony se spojují paralelně a vytváří tak vrstvy neuronové sítě (viz obr. 18). Každý vstup vrstvy p je spojen se všemi perceptrony tvořící vrstvu neuronů pomocí matice vah. Jednotlivé perceptrony mají vlastní hodnoty vnitřního potenciálu b a vahy w . Rozdílně lze volit i přenosové funkce perceptronů.



Obrázek 18: Vrstva neuronové sítě [33]

Takto získané vrstvy neuronů lze dále sériově kombinovat a vytvořit tak komplexní neuro-novou síť (viz obr. 19) schopnou vyřešit i náročné úlohy. Lze si všimnout, že výstup jednotlivé vrstvy slouží jako vstupní hodnoty pro vrstvu následující. Poslední vrstva (nejvíc vpravo), z které vystupují finální hodnoty, se označuje jako výstupní vrstva (Output layer). Předcházející vrstvy se nazývají skryté vrstvy (Hidden layers). Většina praktických neuronových sítí se skládá maximálně ze tří neuronových vrstev. [33]



Obrázek 19: Třivrstvá neuronová síť [33]

5.2 Analýza závislosti dvou proměnných

Vzhledem k tomu, že v praktické části této práce bude analyzována vzájemná závislost měřených parametrů, je vhodné zde uvést principy této analýzy.

Stěžejním prvkem této analýzy je výpočet hodnoty korelačního koeficientu (R), který může nabývat hodnot -1 až 1. Je-li jeho hodnota kladná, jsou data pozitivně korelovaná. S rostoucí hodnotou X roste také Y . V případě záporné hodnoty korelačního koeficientu jsou data negativně korelovaná, což znamená, že s rostoucí hodnotou X klesá Y . Korelační koeficient lze určit na základě rozptylu (D) a kovariance⁵ analyzovaných dat:

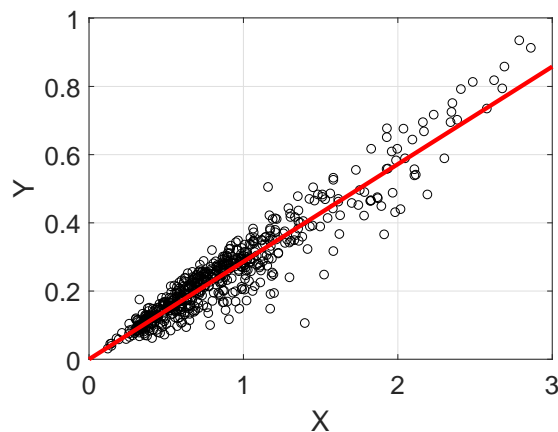
$$R(X, Y) = \begin{cases} \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sqrt{D(X)D(Y)}}, & D(X), D(Y) \neq 0, \\ 0, & \text{jinak.} \end{cases} \quad (15)$$

V závislosti na hodnotě korelačního koeficientu lze určit také typ lineární závislosti dvou proměnných (viz tab. 2).

Tabulka 2: Interpretace korelačního koeficientu [17]

| Korelační koeficient | Typ lineární závislosti |
|----------------------|-------------------------|
| $ R = 0,0$ | neexistující |
| $0,0 < R \leq 0,3$ | velmi slabá |
| $0,3 < R \leq 0,7$ | středně silná |
| $0,7 < R \leq 1,0$ | těsná |
| $ R = 1,0$ | funkční |

Míru korelace lze znázornit pomocí grafu závislosti proměnné X na Y s červeně vyznačenou regresní přímkou (viz obr. 20). [17]



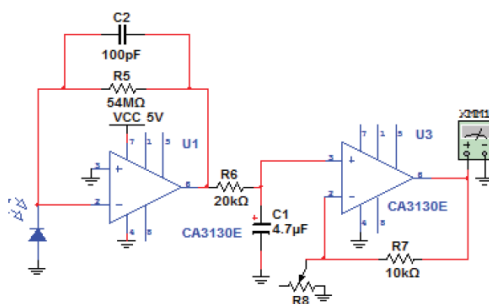
Obrázek 20: Grafické znázornění analýzy závislosti [17]

⁵Kovariance je definována jako smíšený centrální moment, $\text{cov}(X, Y) = E((X - E(X))(Y - E(Y)))$, kde $E()$ je střední hodnota.

6 Rešerše

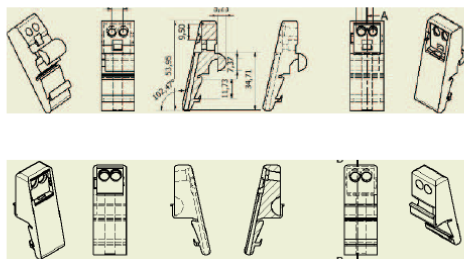
6.1 Noninvasive blood glucose detection using near infrared sensor

Cílem této studie bylo vytvořit zařízení pro neinvazivní měření glykemie z ušního lalůčku. Jako zdroj IR záření byly zvoleny LEDky Thorlabs, které pracují na vlnových délkách $1\,300\text{ nm}$, $1\,450\text{ nm}$ a $1\,550\text{ nm}$. Jako detektor záření byla použita InGaAs fotodioda s citlivostí na vlnové délky od 850 nm do $1\,700\text{ nm}$. Fotodioda byla zapojena ve fotovoltaičském režimu a generovaný proud byl převeden na napětí pomocí trans impedančního zesilovače a následně zesílen neinver-tujícím OZ (viz obr. 21). Pro redukci vysokofrekvenčního rušení byl použit pasivní RC filtr.



Obrázek 21: Použitý obvod pro fotodiodu [18]

Pro měření na ušním lalůčku byla vytvořena klipsna (viz obr. 22), která byla navržena tak, aby zamezila dopadu okolního světla na fotodiodu a zároveň zachovala normální průtok krve v lalůčku.



Obrázek 22: Klipsna pro uchycení diod na ušní lalůček [18]

Testování zřízení bylo provedeno na roztocích glukózy o různých koncentracích v rozmezí $2,8\text{--}111\text{ mmol/l}$ a také na ušním lalůčku deseti dobrovolníků. Referenční hodnota glykemie byla měřena komerčním glukometrem EasyTouch GCU. Na základě lineární korelace a rovnici přímky bylo měřené napětí na fotodiodě převedeno na výslednou koncentraci glukózy.

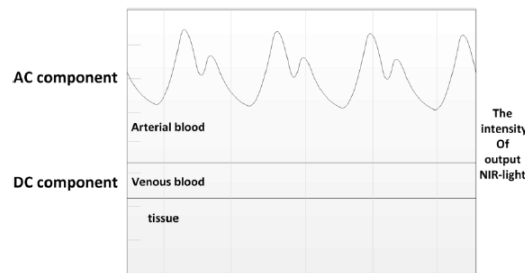
Na základě provedených měření na roztocích glukózy došli v této studii k závěru, že nejlepší vlnová délka pro neinvazivní měření glukózy je $\lambda = 1\,550\text{ nm}$. Při této vlnové délce klesalo měřené napětí lineárně o 3 mV na $2,8\text{ mmol/l}$. U vlnových délek $1\,300\text{ nm}$ a $1\,450\text{ nm}$ byl pozorován nárůst

napětí s rostoucí koncentrací glukózy. Tento jev svědčí o tom, že hlavní absorbér IR záření těchto dvou vlnových délek je voda namísto glukózy.

Následné měření na ušním lalůčku s $\lambda = 1550$ nm prokázalo, že je možné touto metodou měřit hodnotu glykemie. Avšak v této studii dosahovali až 30% chyby oproti referenční koncentraci glukózy. Tato chyba je způsobena především změnou polohy zařízení na ušním lalůčku a ignorováním ostatních faktorů jakými jsou teplota, pigment nebo tloušťka lalůčku. [18]

6.2 Noninvasive Blood Glucose Measurement Based on NIR Spectrums and Double ANN Analysis

Náplní této studie bylo vytvořit zařízení pro neinvazivní měření glykemie založené na analýze PPG záznamů z prstu. Pro měření byly použity LED diody emitující IR záření o vlnových délkách 820 nm, 875 nm, 945 nm a 1 050 nm. Získaný PPG záznam (viz obr. 23) se skládá ze stejnosměrné a střídavé složky. DC složka reprezentuje absorpci záření ve tkáních a venózní krvi. Pro neinvazivní měření glukózy byla použita AC složka, která vzniká pulsací arteriální krve.



Obrázek 23: PPG záznam pro analýzu [19]

Na základě Lambert-Beerova zákona byly vypočítány jednotlivé absorbance (OD_λ) v čase t_i a t_{i+1} (viz rovnice 16). Výsledná absorbance ΔOD_λ byla poté vypočítána jako jejich rozdíl. Tím byl odstraněn rušivý šum způsobený pozadím.

$$OD_\lambda = \log \frac{I_0}{I_\lambda(t_i)}; OD'_\lambda = \log \frac{I_0}{I_\lambda(t_{i+1})} \quad (16)$$

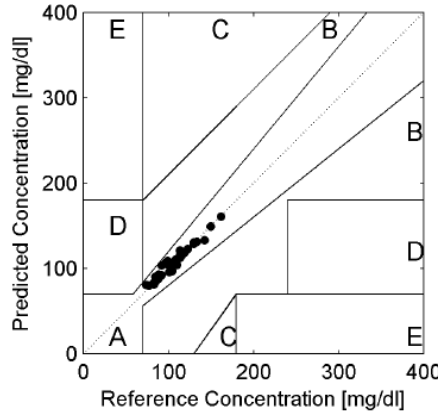
I_0 je intenzita světla vyzářeného zdrojem,

I_λ je intenzita průchozího světla v čase t .

Pro neinvazivní měření glykemie byly použity vlnové délky 945 nm a 1 050 nm, které reprezentují špičkové hodnoty absorpce glukózy. Vlnové délky 820 nm a 875 nm, slouží pouze jako referenční hodnoty, které byly následně použity pro eliminaci vlivu ostatních rušivých složek lidského těla.

Naměřené PPG záznamy byly vyfiltrovány pomocí waveletovy transformace a pro výsledné určení glykemie byla použita dvojité neuronové síť založená na klasifikačním a predikčním algoritmu.

Testování zařízení se zúčastnilo 5 mužů ve věku 23 až 26 let. PPG záznamy byly pořizovány každých 20 minut po dobu 3,5 hodiny. Výsledná průměrná RMS chyba byla 0,21 mmol/l. Všechny naměřené hodnoty se nachází v zóně A Clarke Error Grid analýzy (viz obr. 24), což svědčí o velmi dobré přesnosti tohoto zařízení. [19]



Obrázek 24: Výsledky CEG analýzy (18 mg/dl \approx 1 mmol/l) [19]

6.3 Investigations on Multisensor-Based Noninvasive Blood Glucose Measurement System

Autoři tohoto článku se zabývali vývojem zařízení pro neinvazivní měření glykemie. Měření byly tři parametry – teplota kůže, PPG signál a galvanická odezva kůže (GSR). Následné vyhodnocení naměřených dat bylo provedeno v Matlabu s využitím ML algoritmů a umělých neuronových sítí. Studie se zúčastnilo 50 subjektů bez onemocnění diabetes mellitus a průměrným věkem 25 let.

Pro reflexní měření PPG signálů byla použita infračervená LED o vlnové délce $\lambda = 940$ nm a odpovídající fotodiody, které byly umístěny na prstu testované osoby. PPG signál byl filtrován HP s mezní frekvencí 0,5 Hz a LP s frekvencí 10 Hz. Následně byla vypočítána optická hustota pomocí vzorce:

$$\Delta OD_{\lambda} = \log \left(1 + \frac{I_{\lambda}(t_i)}{I_{\lambda}(t_{i+1})} \right) \quad (17)$$

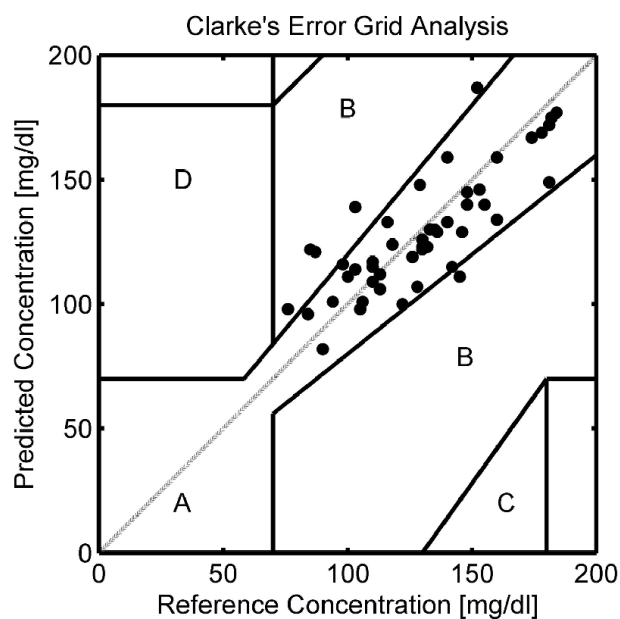
ΔOD_{λ} je rozdíl optické hustoty v různých intervalech,
 $I_{\lambda}(t_i)$ a $I_{\lambda}(t_{i+1})$ je optická hustota v čase t .

Z PPG záznamu byla vypočítána také tepová frekvence a pro trénování neuronové sítě byla použita také hmotnost, věk a BMI testovaných subjektů.

Měření GSR bylo provedeno pomocí dvou elektrod umístěných mezi prsty subjektu. Během tohoto měření je snímám procházející proud mezi elektrodami a tím je sledována aktivita potních žlázek v místě měření.

Teplota byla snímána pomocí modulu ML309 s termistorem, který byl umístěn na kůži v místě měření.

Výsledky této studie ukazují, že až 86,01 % naměřených hodnot glykemie leží v zóně A Clarke Error Grid analýzy a zbylých 13,99 % pak v zóně B (viz obr. 25). Korelační koeficient mezi naměřenými daty a výslednou koncentrací glukózy dosahuje hodnoty $R^2 = 0,94$. Tyto výsledky svědčí o velmi dobré přesnosti senzoru, je však nutné poznamenat, že testování probíhalo pouze na subjektech bez onemocnění diabetes mellitus. [20]

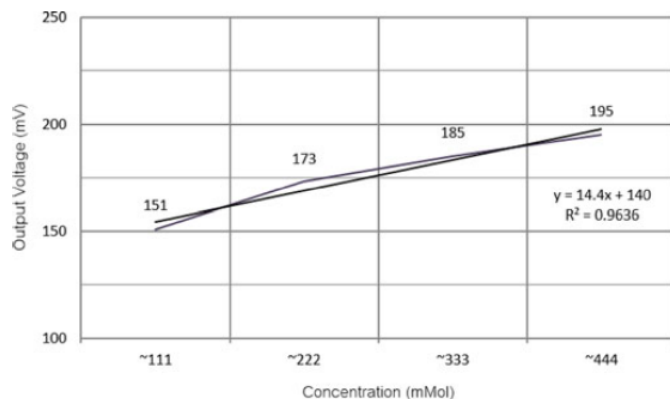


Obrázek 25: Výsledek CEG analýzy (18 mg/dl \approx 1 mmol/l) [20]

6.4 Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype

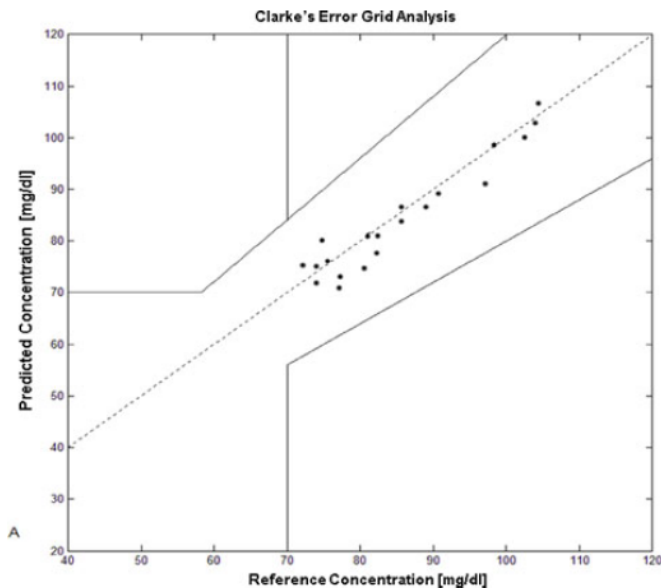
V tomto článku autoři vytvořili senzor pro neinvazivní měření glukózy, který pracuje s IR zářením o vlnové délce $\lambda = 940$ nm. Testování zařízení bylo provedeno ve fázi in vitro a následně in vivo.

Pro měření in vitro byly připraveny vodní roztoky glukózy o různém množství v řádech stovek mmol. Obdržené výsledky (viz obr. 26) ukazují, že snímané napětí na fotodiodě se mění v závislosti na množství glukózy v roztoku. Korelační koeficient dosahuje hodnoty $R^2 = 0,9636$.



Obrázek 26: Výsledek měření glukózy ve vodním roztoku [21]

In vivo testování bylo provedeno na šesti subjektech a pro ověření přesnosti byly použity hodnoty získané z glukometru TRUEresult twist. Z výsledné CEG analýzy (viz obr. 27) je patrné, že senzor dosahoval velmi dobré přesnosti. Všechny naměřené hodnoty se nachází v zóně A, která obsahuje pouze hodnoty, které se neliší o více než 20 % od reference. [21]



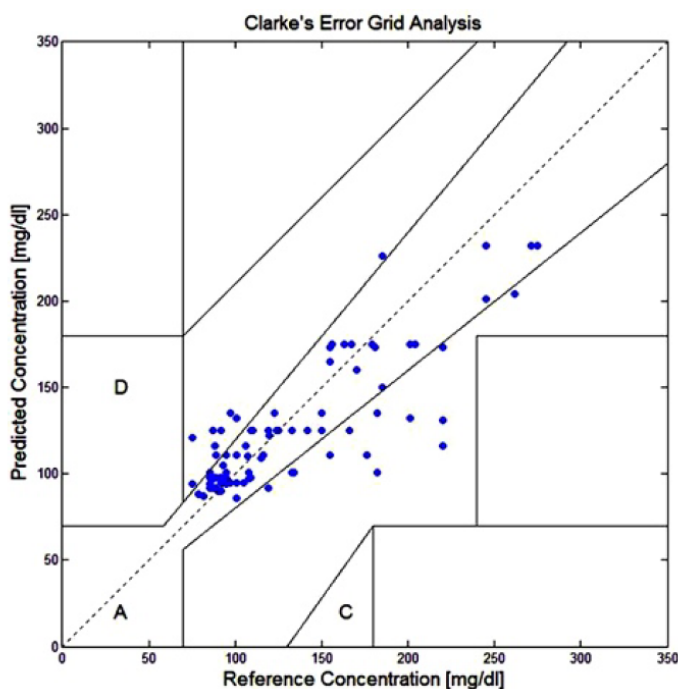
Obrázek 27: Vyhodnocení naměřených dat ($18 \text{ mg/dl} \approx 1 \text{ mmol/l}$) [21]

6.5 Non-invasive blood glucose monitoring using near—infrared spectroscopy

V této studii se autoři zabývali neinvazivním měřením glykemie s využitím IR záření. Měření bylo realizováno na ušním lalůčku. Jako zdroj záření byla zvolena LED o dominantní vlnové délce $\lambda = 1550\text{ nm}$. Pro detekci byla použita InGaAs fotodioda s vysokou citlivostí na tuto vlnovou délku. K měření byl použit také pulsní oxymetr, kterým byly snímány změny v okysličení organismu. Dalším parametrem, který ovlivňuje přesnost měření glukózy je tloušťka ušního lalůčku. Ta byla měřena pomocí zelené LED. Pokud však senzor používá pouze jedna osoba, je tento parametr zanedbatelný.

Výkon LEDek byl řízen pomocí PWM modulace. Pro potlačení artefaktů způsobených změnami tepové frekvence byl vždy snímán záznam pouze o délce 100 ms. Dalším artefaktem bylo světlo okolního prostředí. K jeho potlačení byl nejdříve pořízen záznam bez zapnutých LEDek, který byl následně odečten od záznamu pořízeného při zapnutých LED.

Výsledná hodnota glykemie byla získána pomocí lineární regrese naměřených dat. Jako referenční zdroj hodnot koncentrace glukózy v krvi byl použit komerční glukometr. Na základě provedené CEG analýzy (viz obr. 28) je patrné, že všechny testované záznamy leží v zónách A a B, které nevedou k nesprávné klinické léčbě diabetu. Korelační koeficient dosahoval hodnoty $R^2 = 0,85$.

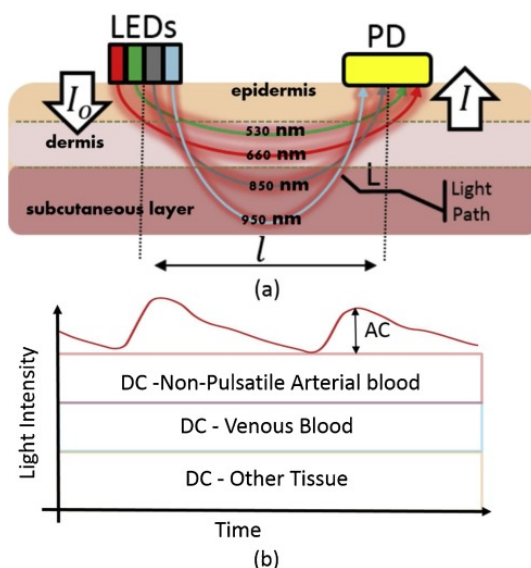


Obrázek 28: Výsledná CEG analýza ($18\text{ mg/dl} \approx 1\text{ mmol/l}$) [22]

Autoři studie poznamenali, že pro zvýšení přesnosti měření by bylo vhodné snímat více parametrů, jako teplotu těla a okolí. Doporučují také použít výkonnější LED a citlivější fotodiody. Nutné je také zařízení otestovat na větším počtu subjektů. [22]

6.6 Wearable-band type visible-near infrared optical biosensor for non-invasive blood glucose monitoring

Autoři tohoto článku se zabývali vývojem neinvazivního zařízení pro kontinuální monitoraci glykemie (CGM). Cílem bylo vytvořit kompaktní zařízení, které bude snadno nositelné na zápěstí. Tento senzor využíval několik zdrojů záření v oblasti viditelného světla (530 a 660 nm) a infračerveného záření (850 a 950 nm). Zařízení snímalo PPG záznamy pomocí reflexní metody až do hloubky subkutánní vrstvy (viz obr. 29).



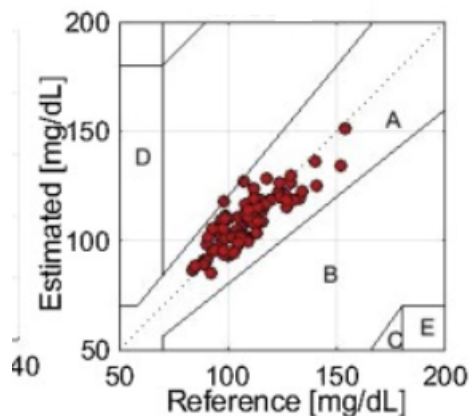
Obrázek 29: Princip navrhnutého senzoru [23]

Snímané střídavé složky jednotlivých signálů byly filtrovány pomocí aktivní pásmové propusti 2. řádu s mezními frekvencemi $f_0 = 0,3$ a 10 Hz . Signály byly převedeny do digitální podoby pomocí mikrokontroléru a zpracovány v prostředí Matlab.

Pro zpracování měřených signálů a odstranění artefaktů byla použita digitální waveletová transformace (DWT) a 8úrovňová waveletová dekompozice (WD). Hlavním artefaktem byl napěťový drift a pohyb měřené osoby. Pro extrakci parametrů ze signálu pro výsledné určení glykemie byl použit Teagerův–Kaiserův energetický operátor, jehož výsledkem jsou energetické profily periodických složek signálu. Pro finální analýzu byla použita metoda PLS, která využívá celkem 24 vstupních parametrů.

Experiment pro ověření přesnosti zařízení byl proveden na dvanácti zdravých dobrovolnících. Nejprve byly snímány data z navrhnutého zařízení a každých 10 minut byla změřena referenční glykemie pomocí glukometru HealthPro. Poté bylo dobrovolníkům podáno jídlo bohaté na sacharidy a byl pořízen 120 minutový záznam.

S obdržených výsledků (viz obr. 30) je patrné, že zařízení dosahovalo velmi dobré přesnosti. V zóně A Clarke Error Grid analýzy se nacházelo 100 % hodnot a korelační koeficient dosahoval hodnoty $R=0,86$. [23]



Obrázek 30: CEG analýza dat ($18 \text{ mg/dl} \approx 1 \text{ mmol/l}$) [23]

6.7 Non Invasive Estimation of Blood Glucose using Near Infra red Spectroscopy and Double Regression Analysis

Autoři této studie se zabývali vývojem neinvazivního zařízení pro měření glykemie. Pro měření byla zvolena metoda spektroskopie blízké infračervené oblasti s využitím fotopletysmografie. Použity byly tři rozdílné vlnové délky záření 935, 950 a 1070 nm. Vyhodnocení dat bylo provedeno pomocí dvojité regresní analýzy s využitím neuronových sítí.

Pro měření byl zvolen prst a byla zvolena metoda transmisní spektroskopie. Signál fotodiodou byl nejprve filtrován horní propustí s mezní frekvencí 0,4 Hz a následně zesílen pomocí I/U převodníku (viz obr. 31). Poté byla aplikována dolnoproustní filtrace 4. řádu s mezní frekvencí 10 Hz. Pro analýzu byly použity střídavé složky měřených pulsních vln.

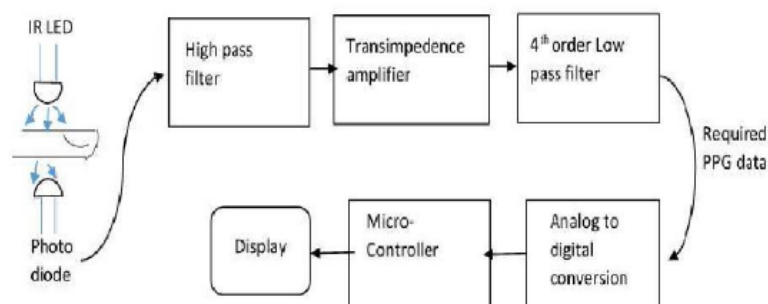


Figure 5. Block Diagram of the glucose sensing system.

Obrázek 31: Blokové schéma měřicího řetězce [24]

Výsledná analýza koncentrace glukózy v krvi byla provedena pomocí neuronových sítí v softwaru Matlab. Pro lepší přesnost byly natrénovány dvě rozdílné sítě na různé datasety. Výsledná nepřesnost zařízení vzhledem k referenční hodnotě dosahuje $\pm 5,84 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). [24]

6.8 Zhodnocení provedené literární rešerše

Provedená literární rešerše byla zaměřena na problematiku neinvazivního měření glykemie s využitím blízké infračervené oblasti záření. Ve studiích byla použita transmisní i reflexní metoda měření s využitím modulace pulsní vlnou případně klasické PWM modulace (viz článek 6.5). Jednotlivé studie využívali jako zdroj záření IR LED o různých vlnových délkách od 820 po 1550 nm. Pro detekci byly použity odpovídající fotodiody s následnou hardwarovou filtrací a zesílením.

Způsob analýzy byl založen na extrakci parametrů z měřených pulsních vln, které byly případně doplněny o měření teploty a jiných veličin (viz článek 6.3). Výpočet výsledné koncentrace glukózy byl založen na využití strojového učení a umělé inteligence. Nejvíce používané byly metody PLS, SVM, klasifikační a predikční algoritmy a neuronové sítě.

Výsledky jednotlivých studií byly prezentovány zejména pomocí grafu Clarke Error Grid analýzy a hodnoty korelačního koeficientu. Všechny studie dosahovaly velmi dobrých a vzájemně srovnatelných výsledků, kdy se drtivá většina naměřených dat nacházela v zónách A a B CEG analýzy a korelační koeficient se pohyboval v okolí hodnoty 0,9. Nicméně ve většině těchto studií chybí ověření vytvořených zařízení na větším množství dat. Poznatky získané z provedené literární rešerše budou použity při návrhu řešení praktické části této diplomové práce.

Část II

Praktická část

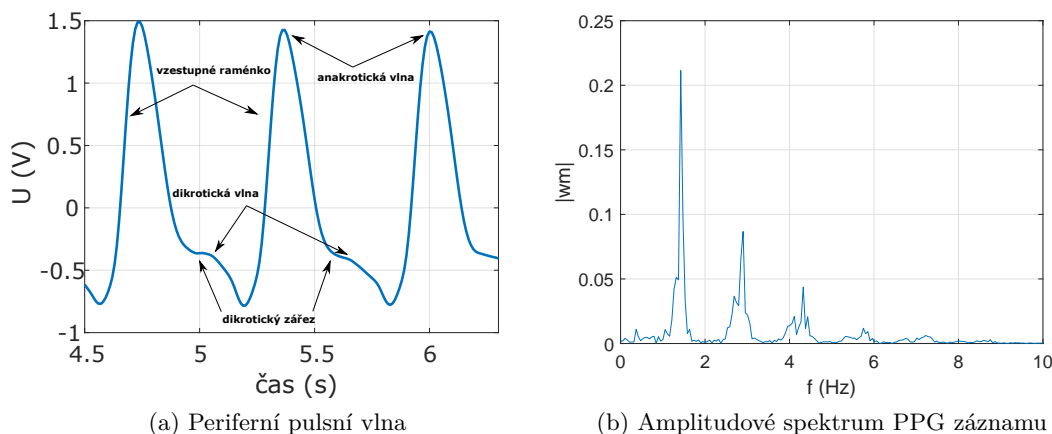
7 Návrh řešení praktické části

Praktická část této diplomové práce bude řešena v několika krocích. Nejprve bude provedeno testování vybrané metody na roztocích glukózy s využitím laboratorních přístrojů (laser a spektrometr). Na základě získaných poznatků bude navržen a zkonstruován model zařízení pro měření na ušním lalůčků. Jeho základ bude tvořit IR LED a vhodná fotodioda. Klíčovým parametrem pro vyhodnocení glykemie bude změna proudu procházejícího fotodiodou. Elektronika bude umístěna v klipsně na ucho vytvořené v softwaru SolidWorks a následně vytištěné na 3D tiskárně. Výsledná analýza bude založena na použití neuronových sítí typu fitnet, které jsou vhodné pro řešení nelineárních závislostí. Zpracování dat bude realizováno v softwarech LabView a Matlab.

Na základě poznatků z teoretické části a literární rešerše byla pro řešení diplomové práce zvolena metoda spektroskopie blízké infračervené oblasti. Výhodou této perspektivní metody je dostatečný průnik IR záření tkání v řádech jednotek milimetrů a relativně levné vybavení. Jako stěžejní vlnová délka záření byla zvolena $\lambda = 1550\text{ nm}$, jelikož se blíží absorpčnímu peaku glukózy a v jejím okolí se nenachází žádné významné peaky absorpce jiných látek v těle. Okolí této vlnové délky bylo doporučeno také v několika odborných publikacích jako nejvhodnější v této oblasti IR záření.

7.1 Modulace pulsní vlnou

Měření bude založeno na principu fotopletysmografie, kdy dochází k modulaci IR záření pomocí pulsní vlny (viz obr. 32), jejíž tvar je dán činností srdečního svalstva a elastickými vlastnostmi aorty a velkými tepen.



Obrázek 32: Parametry pulsní křivky

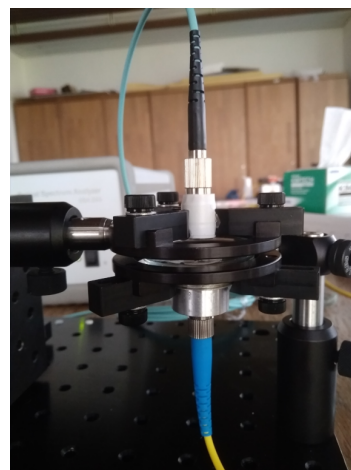
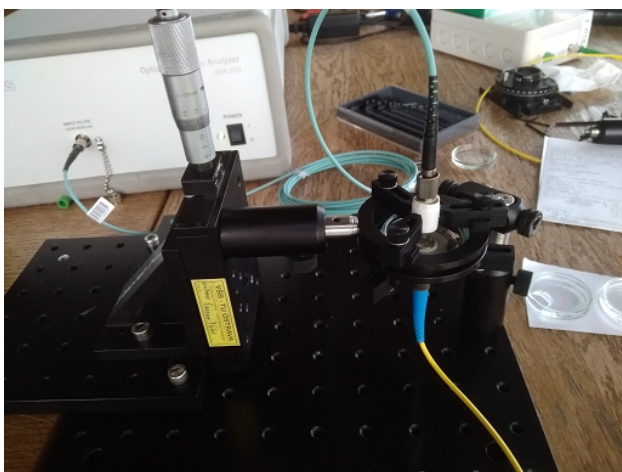
Pulsní vlna se skládá z vzestupného raménka anaktorické vlny, které vzniká díky systole srdečních komor. Poté dochází k pomalému poklesu, který je zakončen diktotickým zářezem způsobeným uzavřením poloměsíčitých chlopní. Následuje dikrotická vlna, která je způsobena odrazem pulsí vlny od aortální chlopně. Na základě amplitudového spektra je patrné, že majoritní složky pulsí vlny se nachází do frekvence 6 Hz. Toto zjištění bude použito při návrhu filtrace signálů. [32]

8 Realizace experimentu pro ověření vybrané metody

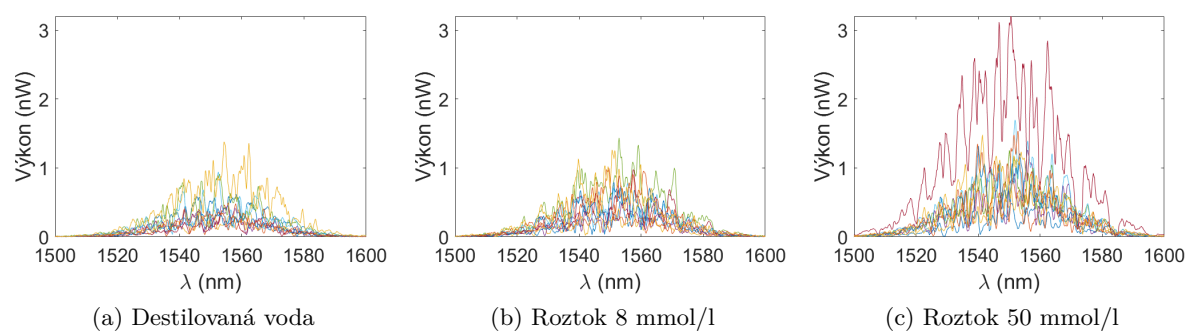
Cílem experimentu bylo zjistit, jak vodní roztoky s různou koncentrací glukózy ovlivňují průchod IR záření určité vlnové délky. Jako zdroj záření byla zvolena SLEDka, která generuje IR záření blížící se teoretické hodnotě vibračního pásu glukózy $\lambda = 1536 \text{ nm}$. Důvodem výběru této vlnové délky je, že v jejím okolí se nenachází vibrační pásy ostatních majoritních složek lidské tkáně (viz kapitola 2.2). Pro tento experiment bylo použito následující vybavení:

- Zdroj IR záření SLED, $\lambda_c = 1548,2 \text{ nm}$, $P = 36,8 \text{ mW}$
- Spektrální analyzátor Thorlabs OSA203
- Analytická váha Ohaus PA214C, s/n: B335727866
- Prášková D-glukóza, destilovaná voda
- Petriho misky

Pro měření byly použity roztoky glukózy o koncentraci 8 a 50 mmol/l a čistá destilovaná voda. Pomocí stavebnice Thorlabs byl sestaven stojan, na kterém bylo provedeno měření (viz obr. 33). Pro zachycení a vedení IR záření byla použita optická vlákna a kolimátory. Vhodným nastavením posuvníku a polohy držáků byla nalezena optimální poloha s nejvyšším výkonem zachyceného IR záření. Následně bylo provedeno 10 iterací, kdy byl postupně zaznamenán spektrální záznam pro všechny tři roztoky. Pomocí spektrálního analyzátoru Thorlabs OSA203 byly pořízeny spektrální záznamy v rozsahu vlnových délek $\lambda = 1500\text{--}1600 \text{ nm}$ pro jednotlivé roztoky (viz obr. 34).



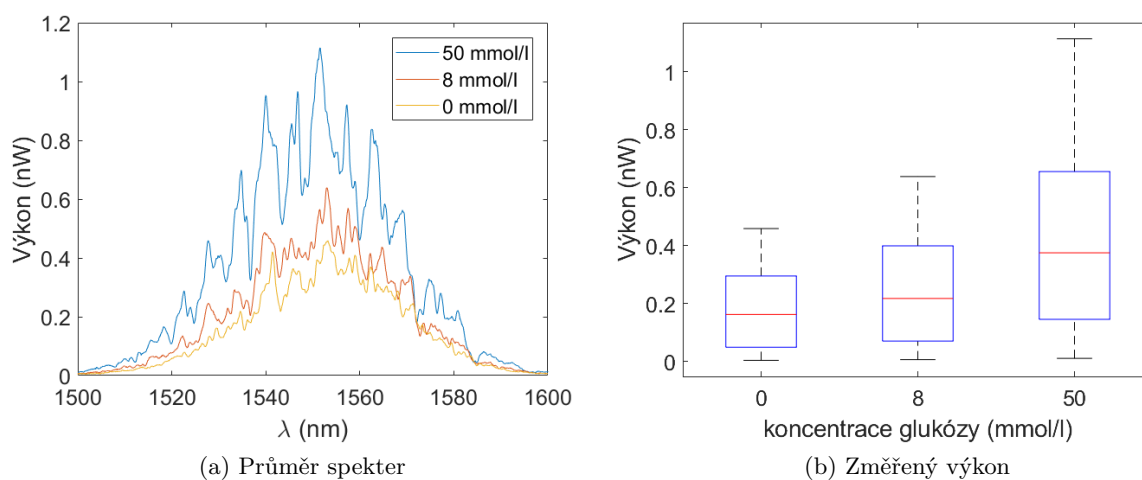
Obrázek 33: Stojan pro měření



Obrázek 34: Naměřené spektrální záznamy pro jednotlivé roztoky

Při bližší analýze spektrálních záznamů v okolí vibračního pásu glukózy $\lambda = 1536$ nm se nepodařilo nalézt žádnou výraznější souvislost mezi koncentrací roztoku a tvarem zaznamenaného spektra. Jediná relevantní pozorovaná závislost byla změna zaznamenaného výkonu IR záření s měnící se koncentrací roztoku glukózy.

Následně byly spektrální záznamy pro jednotlivé koncentrace zprůměrovány (viz obr. 35). Byly také vytvořeny boxploty naměřeného výkonu pro jednotlivé roztoky. Na grafech je patrné, že se zvyšující se koncentrací glukózy v roztoku dochází k nárustu výkonu zachyceného IR záření po průchodu roztokem.



Obrázek 35: Výsledky měření

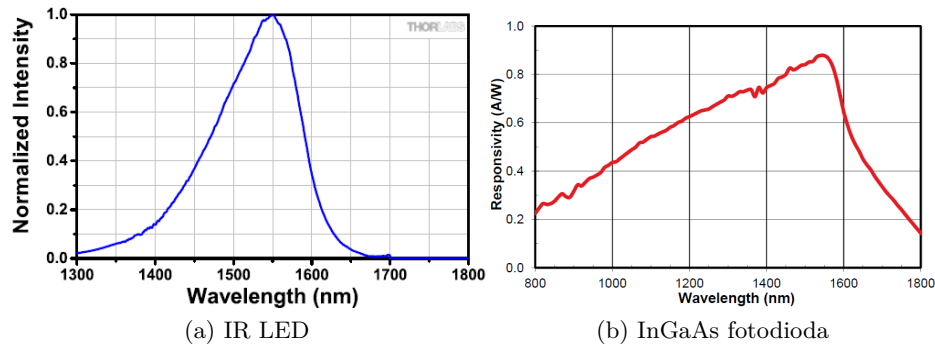
8.1 Vyhodnocení experimentu

Na základě výsledků provedeného experimentu bylo prokázáno, že změna koncentrace glukózy v roztoku má vliv na množství IR záření, které roztokem prochází. S klesající koncentrací glukózy zachycený výkon IR záření klesal (viz obr 35). Avšak žádná jiná souvislost mezi koncentrací glukózy a spektrálním záznamem nebyla nalezena.

9 Návrh modelu pro testování na ušním lalůčku

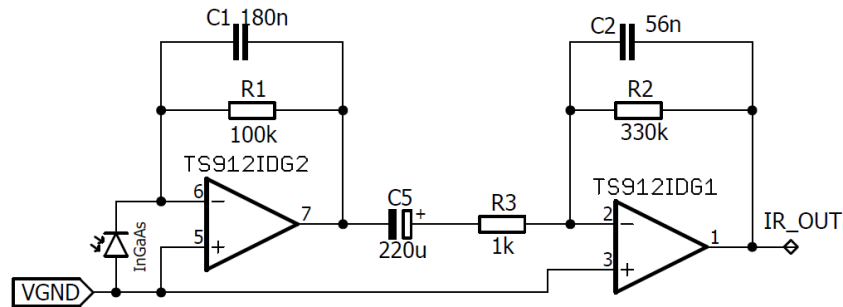
Na základě poznatků z provedeného experimentu na roztocích glukózy (viz kapitola 8) byl vytvořen návrh zařízení pro realizaci testování na ušním lalůčků. Vzhledem k potvrzení závislosti IR záření v okolí vlnové délky $\lambda = 1550 \text{ nm}$ na koncentraci glukózy v roztoku, byla tato infračervená oblast záření zvolena i pro testování na ušním lalůčku (36). Pro realizaci modelu byly vybrány následující diody:

- IR LED1550L Thorlabs, $\lambda_c = 1550 \text{ nm}$, $P = 4 \text{ mW}$
- InGaAs fotodioda FDG03 Thorlabs, $\lambda_c = 1550 \text{ nm}$,



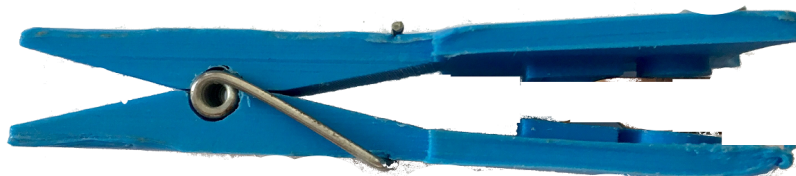
Obrázek 36: Spektrální charakteristiky použitých diod

Pro měření byla vytvořena senzorická deska (viz obr. 37), která se skládá z I/U převodníku a aktivního filtru typu pásmová propust. Mezní frekvence filtrace převodníku proudu na napětí byla zvolena $f_0 = 8,8 \text{ Hz}$ a pro BP filtraci byly mezní frekvence nastaveny na $f_0 = 0,7$ a 8 Hz . Pro napájení a snímání měřeného signálu byla použita měřicí karta NI USB-6009 s nastavenou frekvencí vzorkování $f_{vz} = 100 \text{ Hz}$. Bližší popis funkčnosti tohoto obvodu se nachází v kapitole 10.1.1. Schéma senzorické desky včetně návrhu DPS lze nalézt v příloze I a II.



Obrázek 37: Schéma zapojení senzorické desky prvního modelu

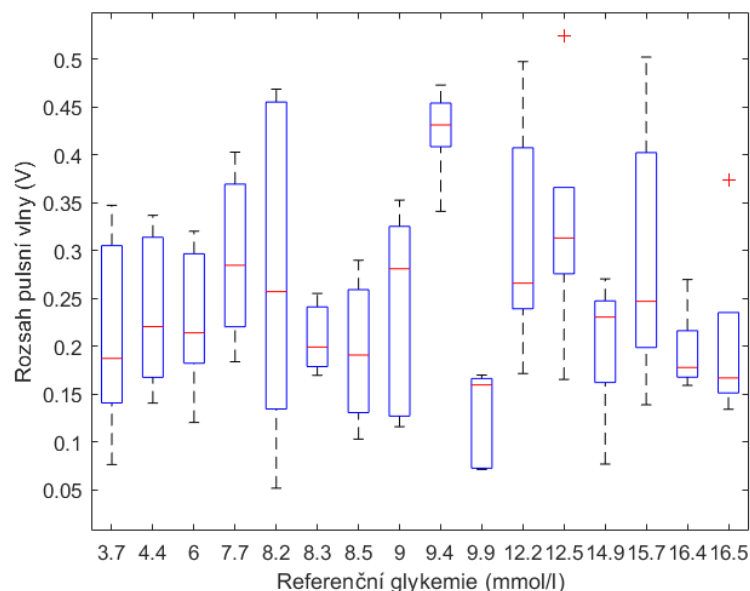
Pro realizaci měření na ušním lalůčku bylo nezbytné vytvořit odpovídající model držáku na ucho, na kterém budou umístěny diody a senzorická deska (viz obr. 37). Tento model byl vytvořen v softwaru SolidWorks a jeho detailní výkres lze nalézt v příloze III.



Obrázek 38: Model držáku na ucho

9.1 Analýza naměřených výsledků

Pro analýzu a určení výsledné hladiny glykemie byly použity naměřené záznamy o rozsahu 30 pulsních vln. Každé měření se skládalo z 5 opakování, kdy po každém opakování byl držák sundán z ucha a opět nasazen. Pro naměřené záznamy byly vypočítány rozsahy naměřených pulsních vln. Ze získaných výsledků (viz obr. 39) je patrné, že závislost měřeného napětí na koncentraci glukózy není lineární jako tomu bylo v realizovaném předchozím experimentu na roztocích. Je zřejmé, že pouze na základě rozsahů naměřených pulsních vln pro IR záření není možné určit glykemii s dostatečnou přesností. Je potřeba přistoupit k realizaci komplexnějšího zařízení.



Obrázek 39: Blokové schéma měřicího řetězce

9.2 Shrnutí získaných poznatků a návrh možného vylepšení

I přes neúspěch, přinesla realizace tohoto modelu řadu cenných poznatků, které budou použity při návrhu nového zařízení.

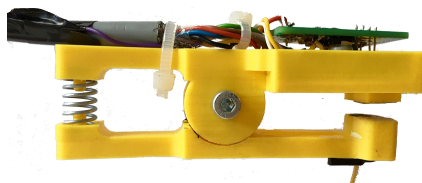
Kloub držáku na ucho nebyl příliš pevný a nedokázal udržovat stále stejnou polohu obou součástí vůči sobě. To vedlo k výrazným výkyvům zachyceného IR záření při opětovném nasazování zařízení na ucho. Dalším nedostatkem držáku byla příliš silná pružina, která tlačila na ušní lalůček a způsobovala omezení průtoku krve v místě měření. Je nutné také zvětšit rozměry držáku, aby odpovídali rozměrům senzorické desky, která v něm bude umístěna. Všechny tyto nedostatky budou odstraněny v novém modelu zařízení, který bude realizován v další části této diplomové práce.

Pro zvýšení přesnosti zařízení je nutné měřit více relevantních parametrů, které mají vliv na výslednou koncentraci glukózy v těle. Na základě poznatků z provedené literární rešerše je vhodné snímat teplotu v místě měření. Teplota může mít vliv na dilataci cév, která způsobí zvýšení průtoku krve. Díky tomu dochází ke změně zachyceného výkonu IR záření a ke snížení výsledné přesnosti.

Další nepřesnost měření je způsobená různou polohou zařízení na ušním lalůčku. Je prakticky nemožné nasadit držák při každém měření do stejného místa tak, aby záření procházelo vždy tím samým objemem tkáně. Pro eliminaci tohoto problému bude nový model zařízení snímat také množství hemoglobinu v místě měření.

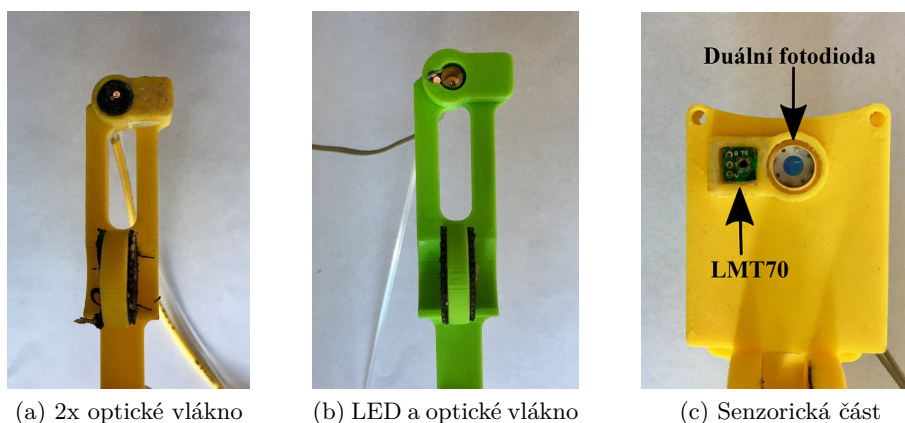
10 Inovovaný model zařízení

Na základě poznatků získaných z předchozího modelu byl vytvořen nový návrh měřicího zařízení (viz obr. 40). Tento model držáku se skládá z otočného závitu se šroubem, který zaručuje výbornou stabilitu a eliminuje případné vychylování polohy. Mechanický tlak pro uchycení na ušní lalůček vytváří tlačná pružina. Její velikost a délka byla přizpůsobená požadavkům měřené osoby tak, aby zařízení dostatečně drželo na ušním lalůčku, ale aby zároveň nebyl výrazně omezen průtok krve v místě měření.



Obrázek 40: Model klipsny na ucho

Vzhledem k potřebě snímat zároveň glukózu pomocí IR záření a také hemoglobin s využitím viditelného světla, bylo nezbytné použít dva rozdílné zdroje záření. Vzhledem k omezenému prostoru na držáku bylo nutné využít optická vlákna pro efektivní přivedení světla do místa měření. Z toho důvodu byla jako zdroj IR záření vybrána SLEDka, která má výstup uzpůsobený pro navázání záření do optického vlákna. Bílou LED, která byla použita pro měření hemoglobinu bylo nutné také vhodně navázat do optického vlákna (viz kapitola 10.1.3). Optická vlákna byla poté vlepена do držáku na ucho. V pozdější fázi vývoje byla SLEDka s optickým vláknem nahrazena standardní IR LED z předchozího modelu. Důvodem pro tuto změnu bylo zjištění, že úzký svazek vycházející z optického vlákna nepronikne dostatečným objemem tkáně, aby se výrazněji projevila změna koncentrace glukózy v místě měření. Způsoby umístění zdrojů záření do držáku jsou zobrazeny na obrázku číslo 41. Výkresy modelů lze nalézt v příloze IV a V.

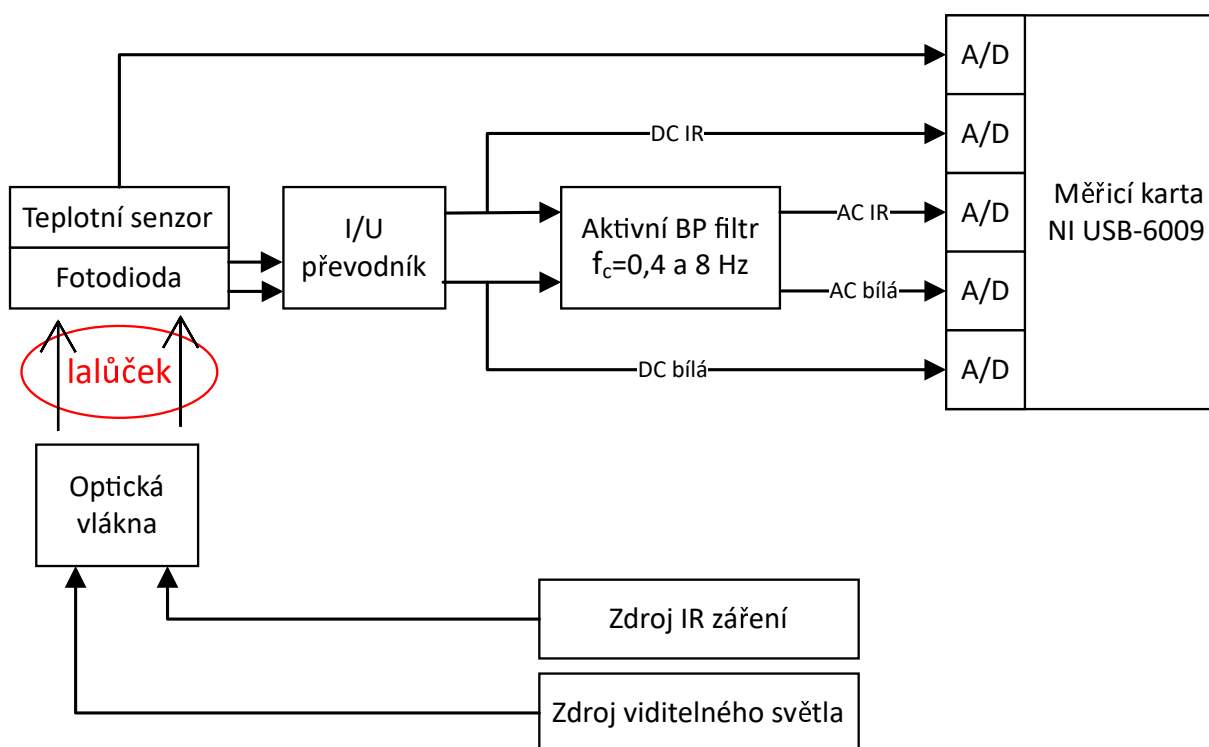


Obrázek 41: Způsob vlepění optických prvků do držáku na ucho

10.1 Realizace hardwarové části zařízení

Měřicí řetězec se skládá z několika bloků (viz obr. 42). Byla vytvořena senzorická deska, která obsahuje duální fotodiodu pro snímání IR záření i viditelného světla. Proud protékající touto fotodiodou je poté následně převeden na napětí pomocí I/U převodníků a je realizován také aktivní filtr pásmové propusti. Kromě senzorické desky se v držáků na ucho nachází také teplotní senzor LMT70, který slouží pro snímání teploty kůže v míst měření (viz kapitola 10.1.4).

Snímání všech signálů je realizováno prostřednictvím měřicí karty National Instruments USB-6009. Tato karta nabízí až 8 analogových vstupů s maximálním vzorkováním až 48 kS/s a 13bitovým A/D převodníkem. Disponuje také externím DC zdrojem o napětí $+5\text{ V}$ s maximálním proudem 200 mA , který je použit jako napájení pro senzorickou desku a IR LED. Pro napájení teplotního senzoru je použitý analogový výstup měřicí karty

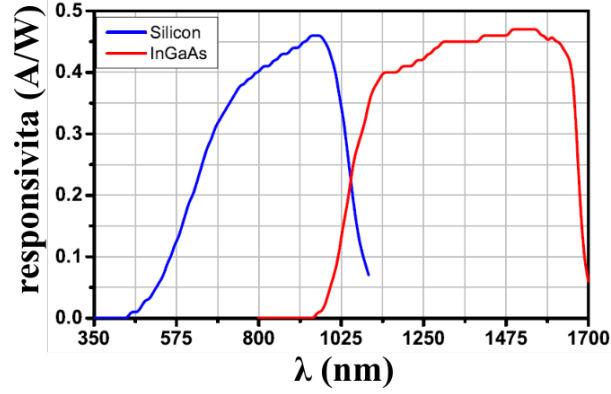


Obrázek 42: Blokové schéma měřicího řetězce

10.1.1 Detekce záření

Klíčovým prvkem obvodu pro detekci IR a viditelného záření je duální fotodioda DSD2 Thorlabs. Její hlavní předností je možnost snímat současně dva různá spektrální pásma (viz obr. 43). Tato fotodioda obsahuje dva PN přechody z materiálu InGaAs pro IR záření a křemíkový PN přechod pro oblast viditelného světla.

Duální fotodioda byla zapojena ve fotovoltaickém režimu, kdy je anoda přivedena na virtuální zem desky a katoda do invertujícího vstupu OZ (viz obr. 44 a 45). Proud protékající fotodiodou



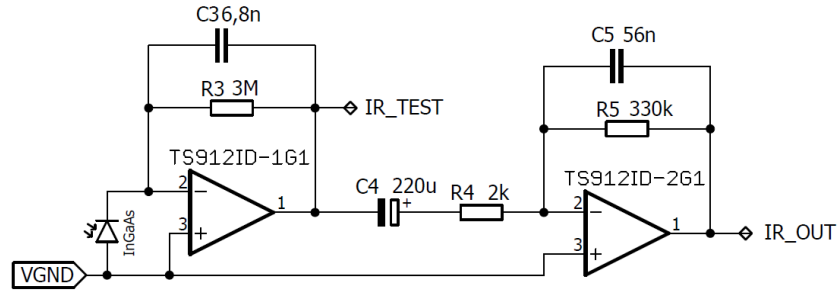
Obrázek 43: Spektrální charakteristika fotodiody

je následně převeden na napětí pomocí I/U převodníku. Ten se skládá z rail-to-rail operačního zesilovače TS912 a záporné zpětné vazby, která určuje výsledný převod:

$$U_{out} = I_d \times R_z \quad (18)$$

I_d je proud fotodiody,

R_z je zpětnovazební odpor.

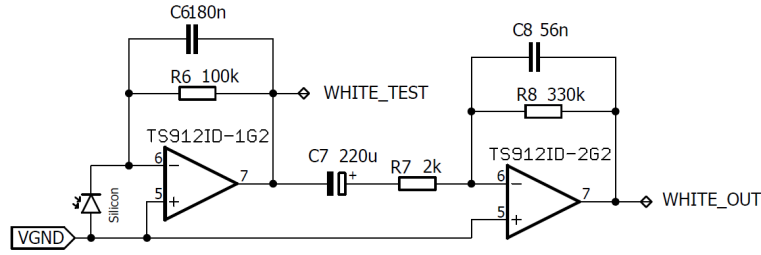


Obrázek 44: Schéma senzoru IR záření

Na základě testování byly zvoleny optimální hodnoty zpětnovazebních odporů R_3 a R_6 jako $1\text{ M}\Omega$ pro InGaAs fotodiodu a $100\text{ k}\Omega$ pro snímání viditelného světla. Poté byly vypočítány hodnoty zpětnovazebních kondenzátorů pro mezní frekvenci $f_0 = 8\text{ Hz}$. Tato mezní hodnota byla vybrána v důsledku toho, že všechny významné složky PPG signálu se nachází ve frekvenčním spektru pod touto hodnotou (viz obr. 32).

$$C_z = \frac{1}{2\pi f_0 R_z} \quad (19)$$

Následně byla realizována filtrace pomocí aktivního BP filtru s mezní frekvencí $f_0 = 0,4$ a 8 Hz . Dolní mezní frekvence kromě odstranění stejnosměrné složky poskytuje také filtraci pro frekvenční složky dýchání, které by mohly zvýšit nepřesnost měření. Na základě vztahu 19 byl použit elektrolytický kondenzátor o kapacitě $C_{4,7} = 220\text{ }\mu\text{F}$ a rezistory s odporem $R_{4,7} = 2\text{ k}\Omega$.



Obrázek 45: Schéma senzoru viditelného světla

Na základě testování byla jako optimální hodnota zpětnovazebního rezistoru pro zesílení zvolena $R_{5,8} = 330 \text{ k}\Omega$ pro snímání IR záření i viditelného světla. Pro nastavení horní mezní frekvence byla vypočítaná hodnota kondenzátorů $C_{5,8} = 56 \text{ nF}$. Výsledné napětí U_{out} lze stanovit na základě rovnice:

$$U_{out} = -U_{in} \frac{Z_{zp}}{Z_{in}} \quad (20)$$

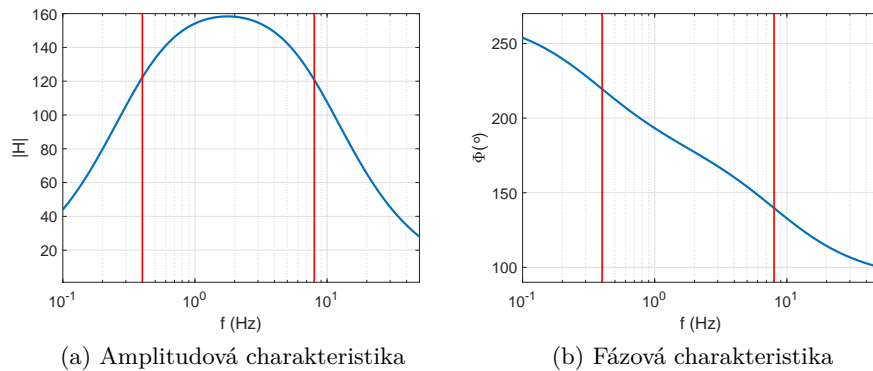
Z_{zp} je impedance zpětnovazební smyčky,

Z_{in} je impedance vstupu.

Pro lepší demonstraci funkčnosti BP filtru byla odvozena jeho přenosová funkce:

$$|H| = \frac{U_{out}}{U_{in}} = \frac{I_0 \times Z_{zp}}{I_0 \times Z_{in}} = \frac{R_{5,8} \parallel Z_{C5,C8}}{R_{4,7} + Z_{C4,C7}} = \frac{\frac{R_{5,8}}{1+j\omega C_{5,8} R_{5,8}}}{\frac{1+j\omega C_{4,7} R_{4,7}}{j\omega C_{4,7}}} = \frac{j\omega R_{5,8} C_{4,7}}{(1+j\omega C_{4,7} R_{4,7})(1+j\omega C_{5,8} R_{5,8})} \quad (21)$$

Na základě této rovnice byla vykreslena amplitudová a fázová frekvenční charakteristika filtru (viz obr. 46) s vyznačenými mezními frekvencemi.

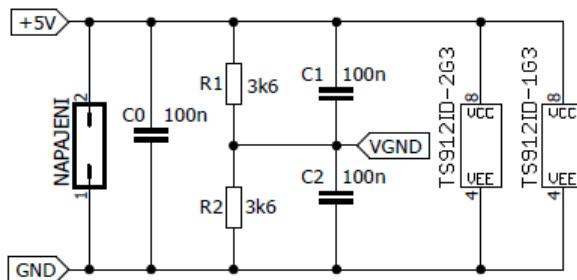


Obrázek 46: Frekvenční charakteristiky analogového filtru s vyznačenými mezními frekvencemi

Výsledné napětí U_{out} je následně přivedeno na analogové vstupy měřicí karty NI USB-6009 a dále analyzováno v softwaru Labview (viz kapitola 11). Schémata zapojení včetně návrhu desky plošných spojů lze nalézt v přílohách VI a VII.

10.1.2 Vytvoření symetrického napájení

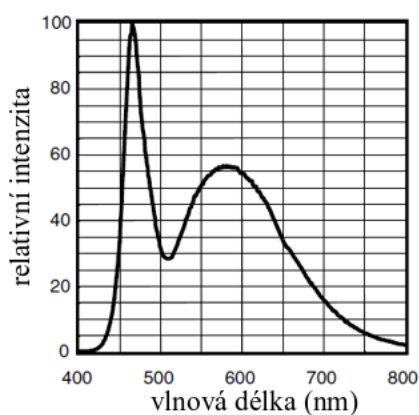
Jako zdroj napájení pro senzorickou desku byla použita měřicí karta NI USB-6009, konkrétně její 5V napájecí výstup s maximálním proudem až 200 mA. Kvůli potřebě symetrického napájení pro operační zesilovače (TS912ID) bylo nutné vytvořit virtuální zem (VGND). Pro stabilizaci napájení byly použity blokovací kondenzátory C0–C2. (viz obr. 47)



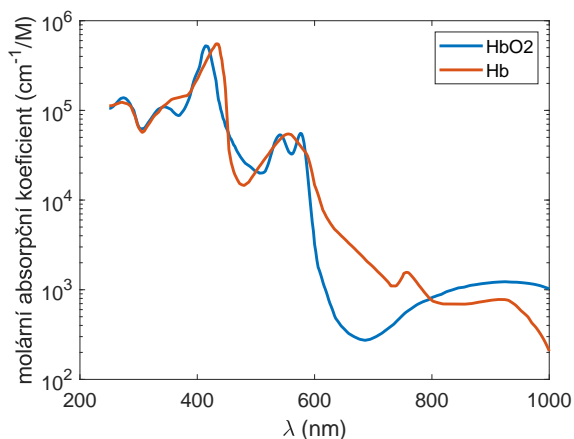
Obrázek 47: Schéma napájení senzorické desky

10.1.3 Zdroj viditelného světla

Viditelné světlo bylo použito za účelem snímání relativního množství hemoglobinu v místě měření. Cílem tohoto postupu je potlačení chyby měření, která vzniká v důsledku odlišného umístění zařízení na ušním lalůčku při každém měření.



(a) Spektrální charakteristika LED

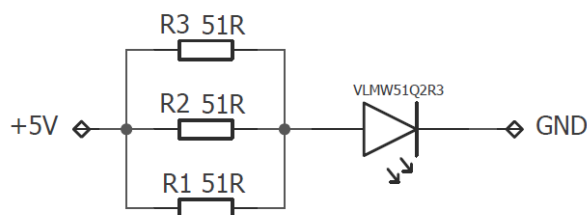


(b) Spektrum hemoglobinu

Obrázek 48: Porovnání spektrální charakteristiky bílé LED a hemoglobinu [26]

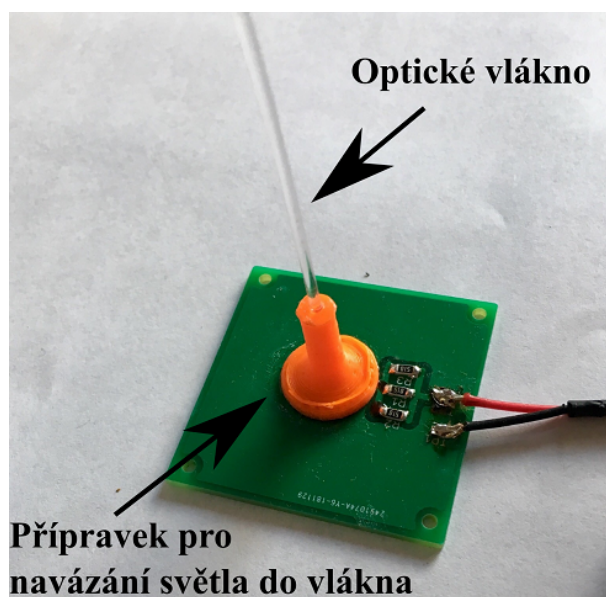
Jako zdroj viditelného světla pro určení relativní hodnoty hemoglobinu v místě měření byla vybrána LED s označením VLMW51Q2R3. Tato LED vyzařuje světlo bílé barvy se špičkovými hodnotami v okolí vlnových délek 460 nm a 570 nm. Tato LED byla vybrána z toho důvodu,

že její vyzařovací spektrum je shodné s vlnovými délkami absorpčního spektra hemoglobinu (viz obr. 48).



Obrázek 49: Schéma zapojení Bílé LED

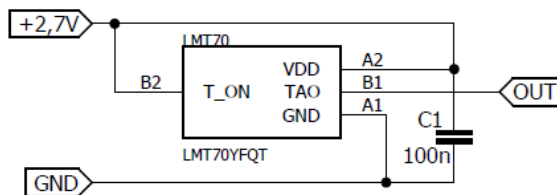
Obvod pro bílou LED byl napájen prostřednictvím AC/DC adaptéru s výstupním napětím $U = 5\text{ V}$ a maximálním proudem $I = 600\text{ mA}$. Bílá LED dosahuje světelného toku $\Phi = 40\text{ lm}$ při protékajícím proudu $I = 150\text{ mA}$. Z toho důvodu byl vznikající ztrátový výkon rozdělen do tří rezistorů R1 až R3 (viz obr. 49). Pro lepší odvod tepla bylo zapojení osazeno na DPS o rozměrech $4 \times 4\text{ cm}$. Z důvodu omezené velikosti klipsny na ucho (viz obr. 41), byla LED dioda navázána do optického vlákna prostřednictvím navrhnutého přípravku (viz obr. 50). Schéma zapojení bílé LED včetně návrhu DPS a modelu přípravku lze nalézt v přílohách VIII, IX a X.



Obrázek 50: Způsob navázání bílé LED do optického vlákna

10.1.4 Teplotní senzor

Důležitým parametrem pro neinvazivní měření glykemie je teplota těla v místě snímání. Změna teploty může ovlivnit průtok krve v místě měření, který následně ovlivní množství absorbovaného záření. Pro měření teploty byl vybrán analogový teplotní senzor LMT70 (Texas Instruments), který dosahuje průměrné přesnosti $\pm 0,05^\circ\text{C}$ v rozmezí teplot $20\text{--}42^\circ\text{C}$. Napájení ($+2,7\text{ V}$) a sběr dat teplotního senzoru byl realizován pomocí měřicí karty NI USB-6009 (viz obr. 51).



Obrázek 51: Schéma zapojení teplotního senzoru (viz příloha XI)

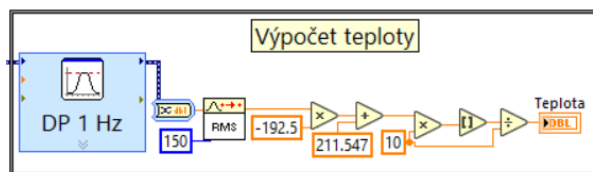
Na základě teplotních charakteristik senzoru dostupných v datasheetu byla soustavou dvou rovnic vypočítaná závislost teploty na měřeném napětí v rozsahu $20\text{--}40^\circ\text{C}$: [25]

$$T = -192,5 \times Out + 211,547 \quad (22)$$

$Out(V)$ je výstupní napětí senzoru,

$T (^\circ\text{C})$ je výsledná teplota v místě měření.

Měřený signál byl v Labview nejdříve filtrován Butterworthovým filtrem 3. řádu typu dolní propust s mezní frekvencí $f_c = 1\text{ Hz}$. Po konverzi do datového formátu double a vypočítání průměrné hodnoty z posledních 150 vzorků byla vypočítána teplota s přesností na 1 desetinné místo (viz obr. 52). Tato vypočítaná teplota je následně použita v dalších částech aplikace pro výpočet aktuální hodnoty glykemie.



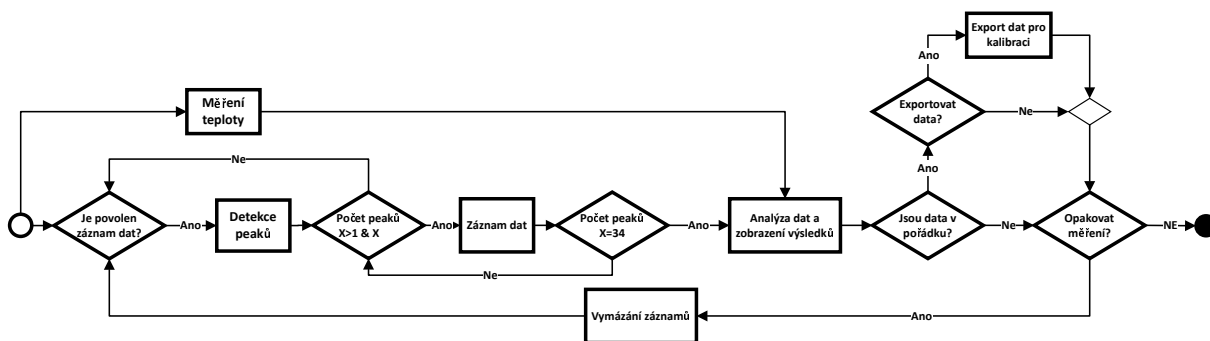
Obrázek 52: Výpočet teploty z měřených dat v Labview

11 Zpracování dat v Labview

Pro zpracování měřených signálů byl zvolen software Labview 2017. Vytvořená aplikace je rozdělena do několika částí, které slouží pro snímání a filtraci záznamů, ukládání relevantních dat a analýzu naměřených záznamů prostřednictvím neuronových sítí. Aplikace nabízí také možnost ukládání pořízených záznamů a export vypočítaných parametrů pro trénování neuronové sítě a případné testování přesnosti.

Základní princip aplikace lze popsat pomocí vývojového diagramu na obrázku č. 53. Po zapnutí aplikace se automaticky spustí měření teploty a poté, co se snímáný signál z fotodiody ustálí má uživatel možnost povolit záznam dat. Spustí se detekce peaků a dojde k uložení do paměti záznamů pulsních křivek pro IR záření a viditelné světlo o délce 34 peaků. Poté se provede analýza dat, která se skládá z výpočtu relevantních parametrů (viz kapitola 11.3) ze zaznamenaných pulsních vln a následného vyhodnocení pomocí neuronové sítě a zobrazení výsledků měření.

Poté má uživatel možnost vizuálně zkontrolovat, zda jsou pořízené záznamy dostatečně kvalitní a zda došlo ke správné detekci všech peaků a údolí. Naměřená data lze exportovat do textových souborů pro možné budoucí použití a po vymazání záznamů lze měření opakovat.



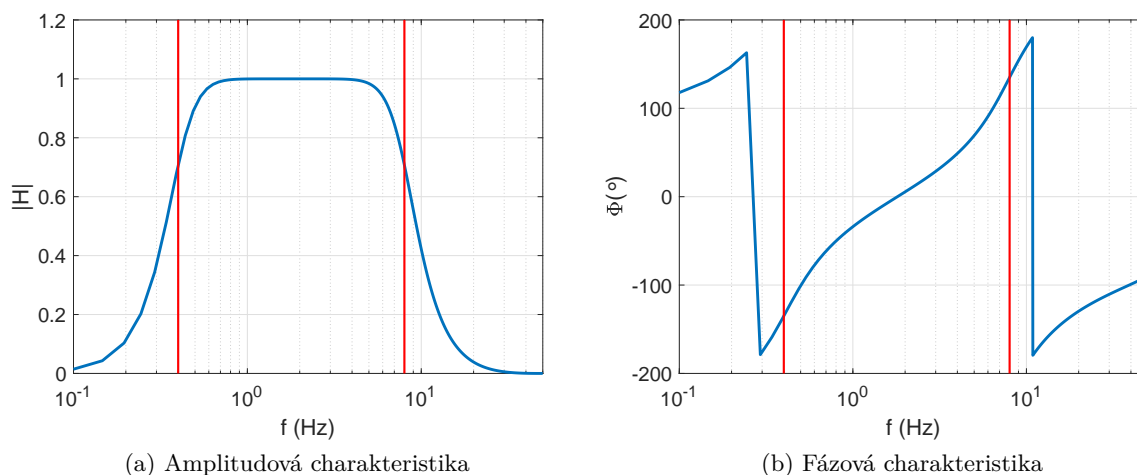
Obrázek 53: Vývojový diagram aplikace

11.1 Snímání dat a filtrace

Pro konfiguraci snímání dat v Labview byl použit blok DAQ Assistant (viz obr. 55). Vzorkovací frekvence byla nastavena na hodnotu $f_{vz} = 100 \text{ Hz}$ a rozsah napětí jednotlivých vstupů na 0–5 V. Měření probíhalo vzhledem k zemi měřicí karty. Snímány byly signály na následujících výstupech sensorické desky (viz kapitola 10.1.1):

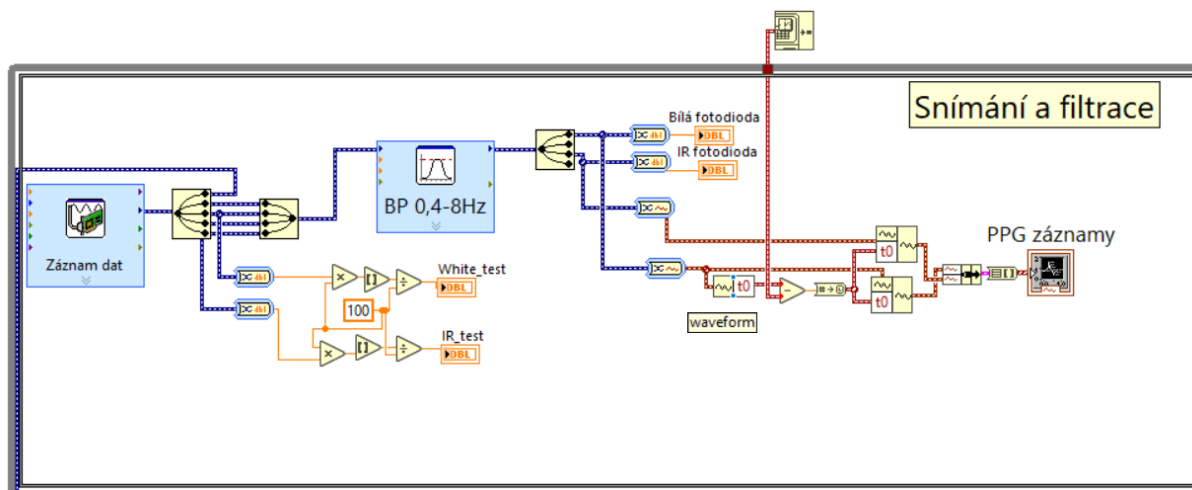
- teplotní senzor,
- white_out a white_test,
- IR_out a IR_test.

Signály `white_test` a `IR_test` byly překonvertovány na skaláry, zaokrouhleny na 2 desetinná místa a uloženy do lokálních proměnných pro výpočet jednotlivých DC složek v následujících částech aplikace. Snímané signály ze sensorické desky byly vyfiltrovány prostřednictvím pásmové propusti pro frekvence $f = 0,4\text{--}8\text{ Hz}$. Pro filtraci byl zvolen Butterworthův filtr 3. řádu (viz obr. 54).



Obrázek 54: Frekvenční charakteristiky použitého filtru s vyznačenými mezními frekvencemi

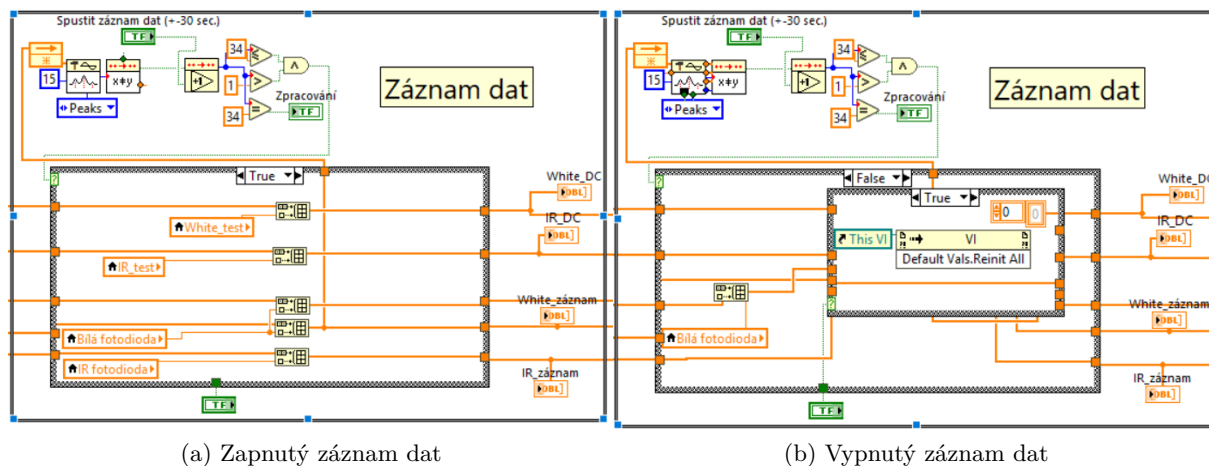
Výsledné signály byly následně překonvertovány na skalární lokální proměnné a současně vykresleny do grafu (viz obr. 55). Pro správné zobrazení časové osy bylo nutné od záznamů odečíst aktuální absolutní čas.



Obrázek 55: Snímání dat a filtrace

11.2 Záznam naměřených dat

Pro pořízení jednotných záznamů, které budou následně analyzovány v dalších částech aplikace bylo nutné tato data vhodně ukládat. Měřené signály ze sensorické desky byly ukládány do pole a následně do posuvných registrů (viz obr. 56). Pro aktivaci pořizování záznamů slouží tlačítko „Spustit záznam dat“ v uživatelském prostředí (viz kapitola 11.6).



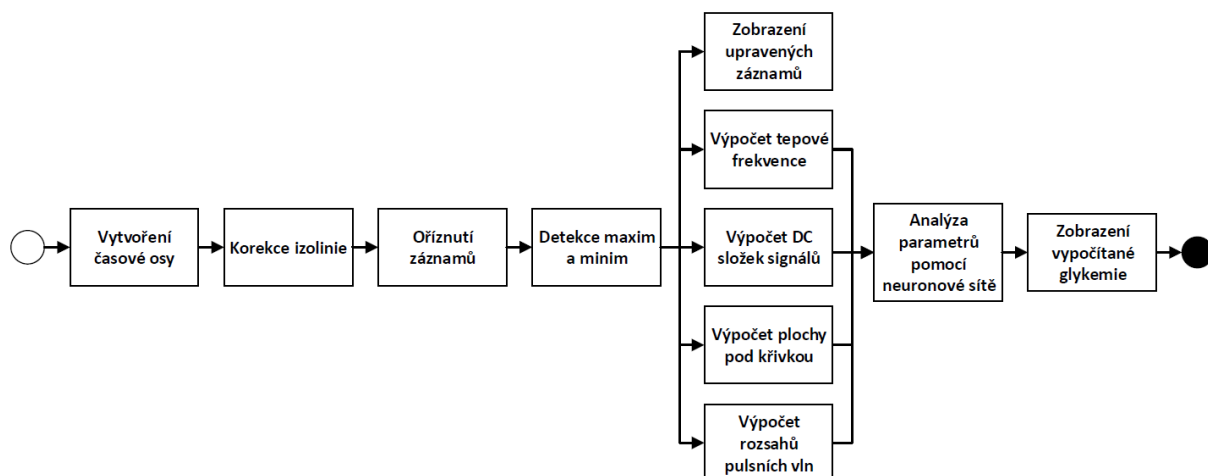
Obrázek 56: Záznam měřených signálů

Druhou podmínkou pro spuštění záznamů měřených dat je dostatečný počet nalezených peaků v záznamu. Tato podmínka byla zavedena z toho důvodu, aby záznam vždy začínal a končil na špičkové hodnotě anakrotické vlny pulsní křivky a aby byl vždy pořízen záznam o stejném počtu pulsních vln.

Pro detekci těchto peaků byl použit detektor v Labview, který poskytuje informaci o počtu detekovaných peaků. Šířka peaků byla nastavena na hodnotu 15 vzorků, aby nebyly zachyceny případné artefakty v signálu. Pokud se počet detekovaných peaků pohybuje v rozmezí 1–34 a zároveň je povolen záznam uživatelem, dochází k ukládání všech měřených signálů ze sensorické desky. Po dosažení 34 peaků se spustí automatická analýza naměřených záznamů (viz kapitola 11.3). Pokud neprobíhá záznam dat, má uživatel možnost vymazat všechna naměřená data a vynulovat uložené proměnné.

11.3 Analýza dat

Analýza zaznamenaných dat probíhá v několika krocích (viz obr. 57). Ty jsou od sebe odděleny pomocí sekvenční struktury, která zaručuje, že se jednotlivé kroky provedou ve správném pořadí. Analýza dat proběhne, jakmile dojde k zaznamenání 34 pulsních vln v předchozí části aplikace (viz kapitola 11.2).

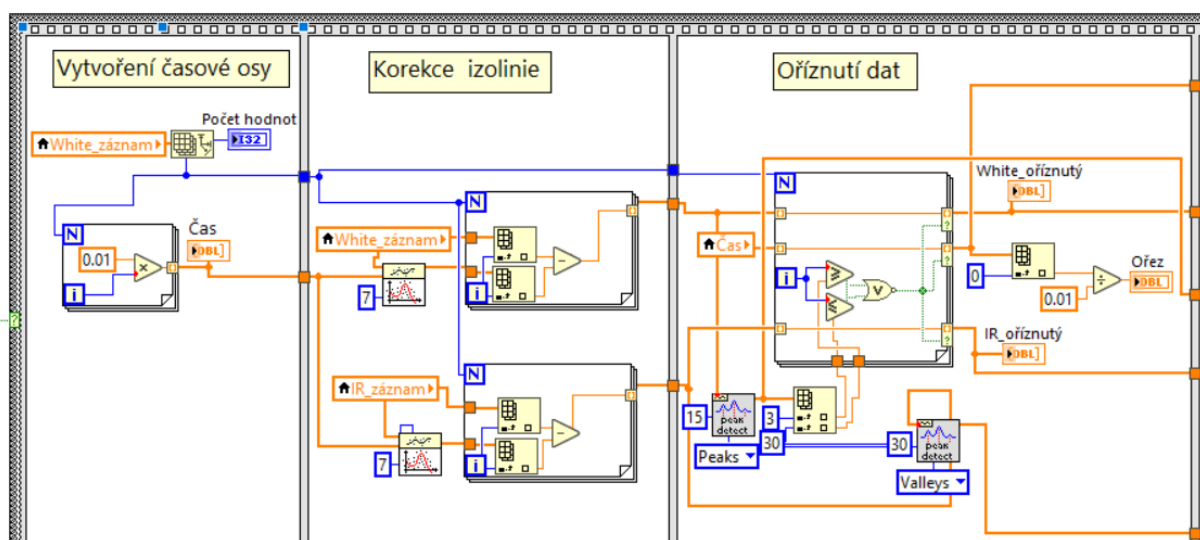


Obrázek 57: Blokové schéma analýzy záznamů

11.3.1 Úprava dat pro analýzu

V prvním kroku analýzy je provedena úprava naměřených záznamů (viz obr. 58). Na základě počtu uložených vzorků je vytvořena časová osa pomocí funkce *for* a uložena do proměnné *Čas*. Vzorky jsou vynásobeny konstantou 0,01, která odpovídá vzorkovací frekvenci $f_{vz} = 100 \text{ Hz}$.

Následuje korekce izolinie, která má eliminovat případné artefakty způsobené zejména dýcháním. Ty se projevily jako pohybové artefakty v podobě vychylování izolinie signálů v závislosti na frekvenci dýchání. Tyto artefakty by mohly způsobit vznik nepřesností při následující detekci lokálních maxim a minim. Korekce je realizována prostřednictvím bloku Polynomial Fit, který na základě naměřených záznamů pro bílé a IR záření vytvoří polynom 7. řádu. Ten je poté pomocí funkce *for* odečten od původních záznamů.

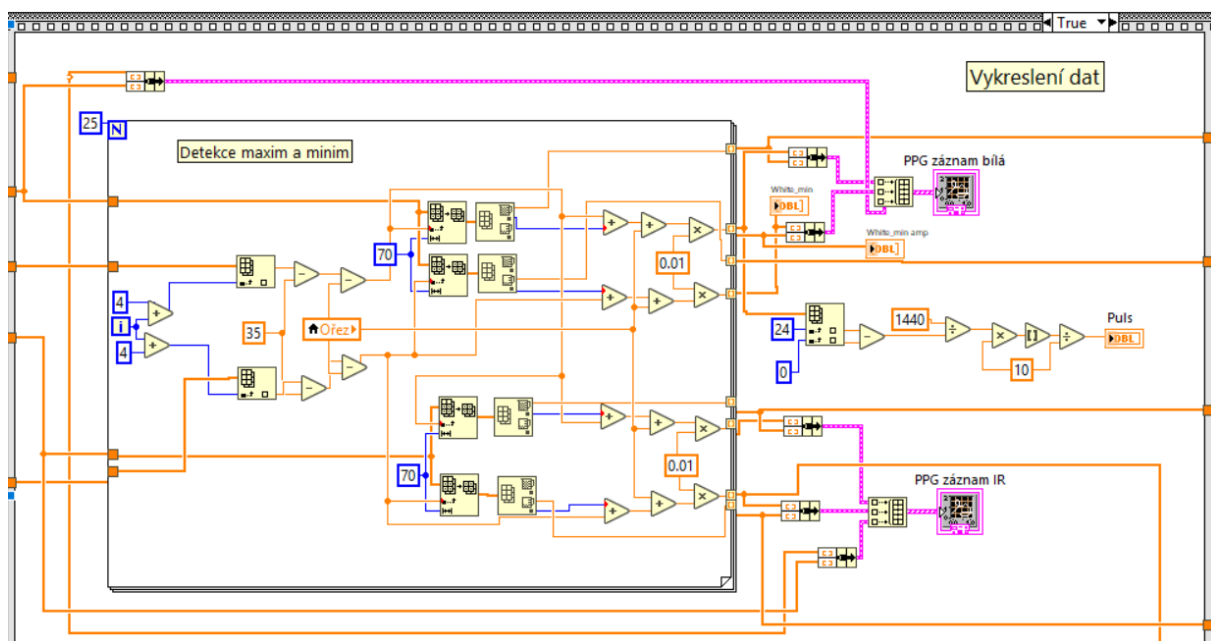


Obrázek 58: Úprava dat pro analýzu

Další část analýzy slouží pro oříznutí zaznamenaných dat do požadované velikosti. Tento krok byl vytvořen z toho důvodu, aby finální analýza a výpočet parametrů probíhaly vždy na stejném úseku PPG záznamů. Ořez je realizován pomocí cyklu *for* s podmínkou, která propustí pouze hodnoty, které se vyskytují mezi 3. a 30. detekovaným peakem v záznamu. Oříznutá data byla uložena do lokálních proměnných a byla také vytvořena proměnná Ořez, která obsahuje pořadí vzorku, na kterém oříznutý záznam začíná. Lokace nalezených peaků a údolí slouží pro přesnou detekci lokálních maxim a minim v další části aplikace.

11.3.2 Detekce maxim a minim

Klíčovou součástí analýzy dat je detekce maxim a minim signálů, které jsou následně použity pro výpočet rozsahů pulsní vlny (viz obr. 59). Detekce je realizována pomocí funkce *for* pro 25 maxim a minim pro oříznuté záznamy z předchozí části aplikace. Blok Index Array poskytuje informaci o poloze detekovaných peaků a údolí počínaje 4. hodnotou. Od získané hodnoty polohy vrcholů a údolí je následně odečtena konstanta 35 vzorků z důvodu toho, aby následná detekce maxim a minim probíhala v rozmezí ± 35 vzorků od detekovaných peaků a údolí. Odečtena je také proměnná Ořez, která synchronizuje detekované peaky s počátkem oříznutých záznamů pulsních křivek pro analýzu.



Obrázek 59: Detekce maxim a minim

Pomocí bloku Array Subset je ze záznamů vyjmuta oblast okolo detekovaných peaků a údolí o délce 70 vzorků, na které následně probíhá detekce maxim a minim. Nalezené polohy maxim a minim jsou převedeny na reálnou časovou osu vynásobením periodou vzorkování $t_{vz} = 0,01$ s. Polohy a amplitudy jsou převedeny do klastrů a následně vykresleny do grafů spolu se záznamem pulsních křivek.

V této části aplikace probíhá také výpočet tepové frekvence. Nejprve je nalezena vzdálenost mezi prvním a 25. maximem a poté je realizován výpočet BPM s přesností na jedno desetinné místo:

$$BPM = \frac{x \times 60}{t} = \frac{24 \times 60}{t} \quad (23)$$

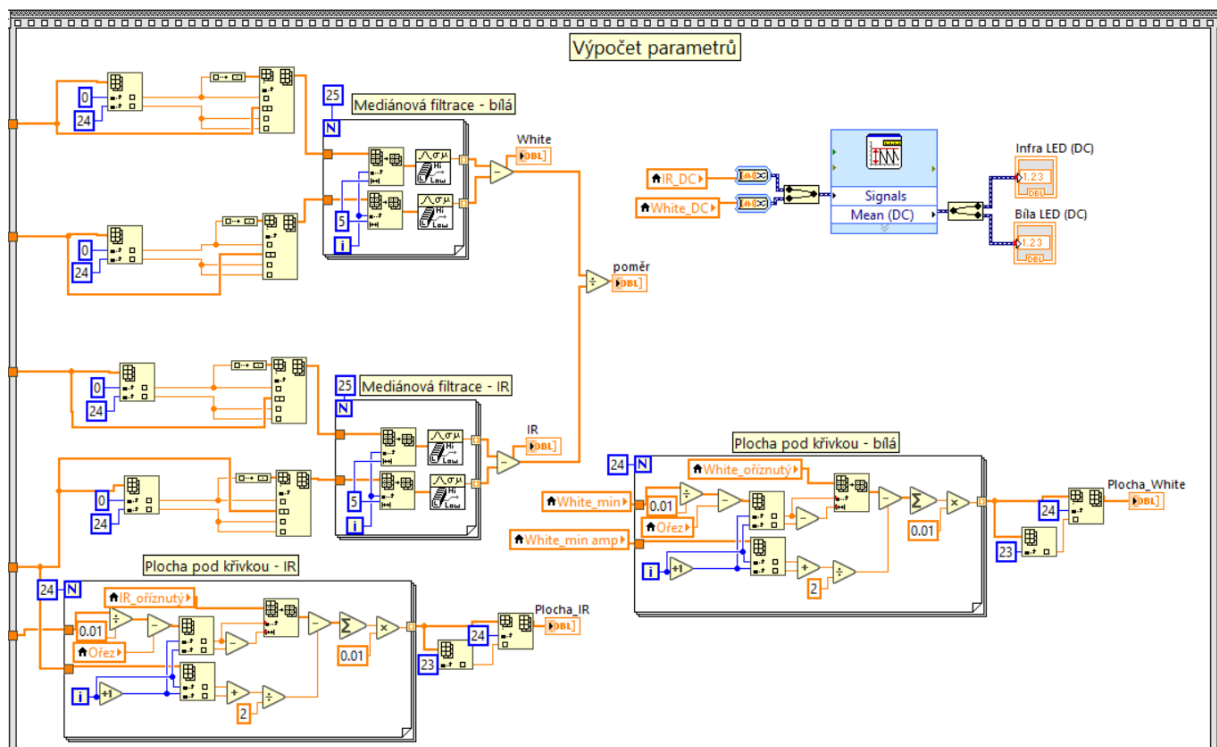
x je počet intervalů mezi peaky,

t čas mezi prvním a posledním peakem.

11.3.3 Mediánová filtrace a výpočet parametrů pro NN

V této části aplikace je realizována mediánová filtrace detekovaných maxim a minim (viz obr. 60). Ta byla zavedena za účelem potlačení případných artefaktů nebo abnormálních výkyvů amplitudy během měření, které by mohly zapříčinit snížení přesnosti.

Mediánová filtrace byla realizována pomocí okenní funkce o délce pěti vzorků. Nejprve bylo s použitím bloků Index Array a Insert into Array vytvořeno nové pole s rozšířenými krajními hodnotami tak, aby bylo možné provést mediánovou filtraci také na krajní hodnoty detekovaných maxim a minim.



Obrázek 60: Mediánová filtrace a výpočet parametrů pro NN

Poté byla provedena mediánová filtrace pro 25 nalezených maxim a minim a byly vypočítány rozsahy (r_n) mezi lokálním maximem a minimem pro jednotlivé pulsní vlny (viz obr. 60 a 61):

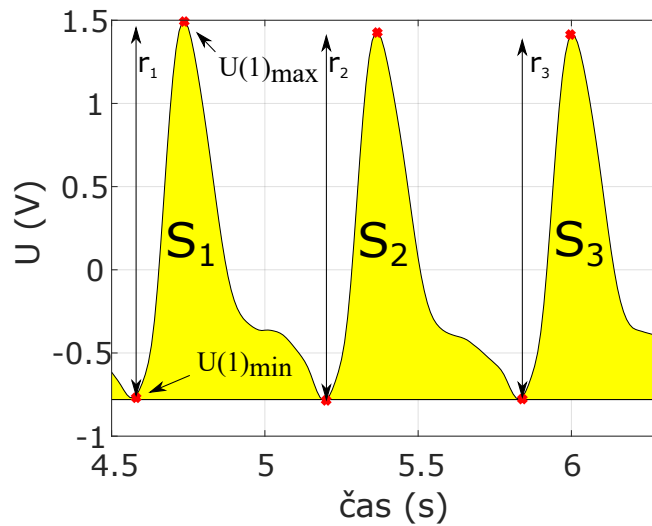
$$r_n = U(n)_{max} - U(n)_{min} \quad (24)$$

n je pořadí pulsní vlny,

$U(n)_{max}$ je maximum pulsní vlny,

$U(n)_{min}$ je minimum pulsní vlny.

V této části aplikace byly vypočítány také DC složky záznamů pro IR záření a viditelné světlo. Pro tento výpočet byl použit blok Amplitude Measurements, konkrétně jeho funkce výpočtu střední hodnoty signálu. Výpočet DC složek byl realizován ze signálů, které byly zaznamenány před hardwarovou a softwarovou filtrací (viz kapitola 10.1.1 a 11.1).



Obrázek 61: Analyzované parametry pro jednotlivé pulsní vlny

Dalším měřeným parametrem pro určení výsledné hladiny glykemie byla plocha pod křivkou mezi jednotlivými detekovanými minimy (viz obr. 60 a 61):

$$S_n = \sum_{m=1}^p t_{vz} \left(U(m) - \frac{U(n)_{min} + U(n+1)_{min}}{2} \right) \quad (25)$$

n je pořadí pulsní vlny,

m je pořadí vzorku mezi minimy,

p je počet vzorků mezi sousedními minimy,

$U(m)$ je amplituda vzorku,

$U(n)_{min}$ a $U(n+1)_{min}$ jsou amplitudy sousedních lokálních minim,

t_{vz} je perioda vzorkování, 0,01 s.

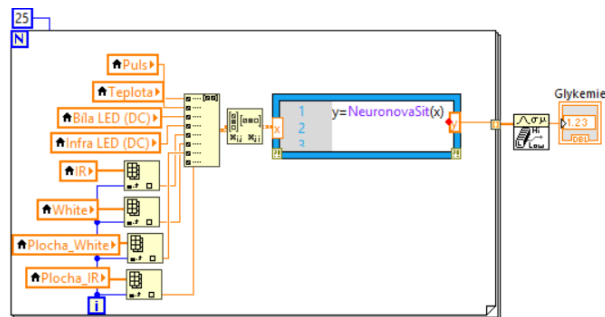
Tato vypočítaná hodnota souvisí s aktuálním srdečním výdejem a může mít zásadní vliv na množství procházejícího záření měřenou tkání. Nejprve byla vypočítaná referenční napěťová úroveň jako průměr mezi napětím na dvou sousedních minimech. Od této hladiny byl následně spočítán rozsah po měřenou pulsní křivku pro každý vzorek. Výsledný součet rozsahů byl poté vynásoben periodou vzorkování $t_{vz} = 0,01\text{ s}$ pro získání celkové plochy pod měřenou křivkou (viz obr. 60).

11.3.4 Stanovení glykemie pomocí neuronové sítě

V poslední části analýzy dat byl realizován výpočet výsledné glykemie pomocí neuronové sítě. Ta byla vytvořena v softwaru Matlab a do Labview importována prostřednictvím MathScript node (viz obr. 62). Návrhu vhodné neuronové sítě je věnována samostatná podkapitola 11.4. Pro výpočet glykemie bylo použito následujících 8 parametrů:

- Tepová frekvence (BPM, viz rovnice 23),
- Teplota ($^{\circ}\text{C}$, viz kapitola 10.1.4),
- DC složka viditelného světla a IR záření (V, viz obr. 60),
- Rozsah (r_n) pulsní vlny viditelného světla a IR záření (V, viz rovnice 24),
- Plocha (S_n) pod pulsní vlnou mezi minimy (Vs, viz rovnice 25).

Jednotlivé parametry byly vloženy do matice a byla provedena její transpozice, aby vstup odpovídal požadavkům neuronové sítě. Výpočet glykemie byl proveden 25krát, po každý rozsah jednotlivých analyzovaných pulsních vln zvlášť. Následně byl vypočten medián těchto glykemií, který reprezentuje výslednou koncentraci glukózy v místě měření.



Obrázek 62: Výpočet glykemie pomocí neuronové sítě

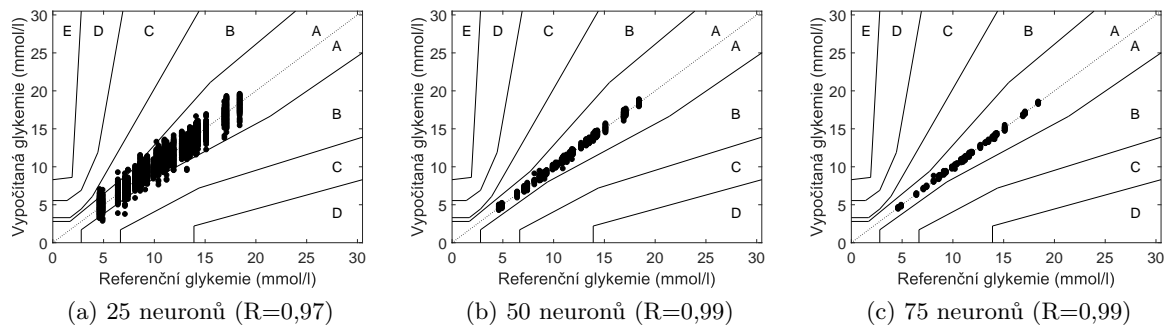
11.4 Neuronová síť

Pro výslednou analýzu parametrů a výpočet finální hodnoty glykemie byla zvolena metoda neuronových sítí. Návrh a trénování neuronové sítě byl proveden prostřednictvím Neural Net Fitting toolboxu v softwaru Matlab.

Trénování neuronové sítě pro účely vyhodnocení dat v této diplomové práci bylo provedeno na základě vypočítaných parametrů ze 380 provedených měření. Jedno měření lze definovat jako nasazení zařízení na ušní lalůček a pořízení záznamu včetně jeho vyhodnocení (viz kapitola 11). Po naměření a analýze jednoho záznamu o počtu 25 anakrotických vln bylo zařízení z lalůčku sundáno a bylo možné provést další měření. Vzhledem k tomu, že každý pořízený záznam pro analýzu obsahuje 25 pulsních vln a každá vlna byla analyzovaná zvlášť bylo do neuronové sítě vloženo 9 500 vstupních vektorů. Tento vektor obsahuje následující data (viz kapitola 11.3.4):

$$x = [Teplota, BPM, DC_{bílá}, DC_{IR}, AC_{IR}, AC_{bílá}, S_{bílá}, S_{IR}] \quad (26)$$

Trénování bylo provedeno pro všechny učící algoritmy, které jsou dostupné v Matlabu. Žádný relevantní rozdíl mezi těmito algoritmy nebyl nalezen, avšak kvůli rychlosti trénování a vysoké přesnosti byl zvolen algoritmus Levenberg–Marquardt. Počet neuronů ve skryté vrstvě byl testován v rozsahu 5–200, avšak výsledná přesnost trénování dosáhla svého maxima při počtu 50 neuronů (viz obr. 63). Při dalším navýšení neuronů výsledná přesnost nijak významně nerostla. Finální neuronová síť byla natrénována s počtem 50 neuronů. Poté byla vložena do aplikace v Labview a použita pro testování přesnosti zařízení.

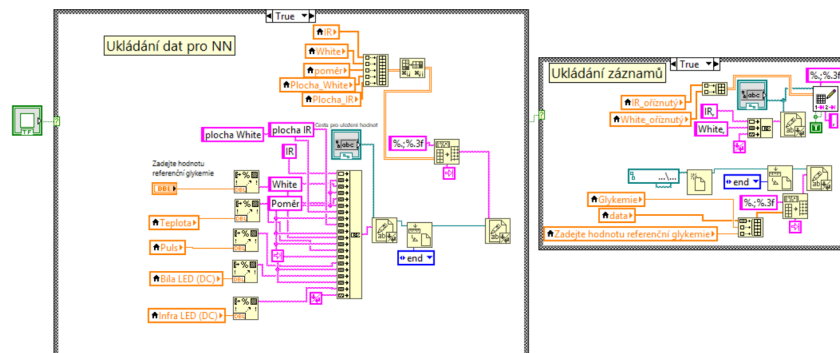


Obrázek 63: Výsledky trénování neuronové sítě algoritmem Lavenberg–Marquardt

11.5 Ukládání dat

Součástí aplikace je také ukládání naměřených záznamů a export vypočítaných parametrů pro trénování neuronové sítě (viz obr. 64). Uložení dat v textovém formátu se uskuteční na základě stisknutí tlačítka „Uložit data“ v uživatelském prostředí aplikace (viz kapitola 11.6).

Pro export trénovacích parametrů NN je nejdříve vytvořena hlavička, která obsahuje všechny parametry, které jsou konstantní pro celý záznam. Jako oddělovač byl zvolen tabulátor. Následně bylo do souboru dopsáno pole, které obsahuje všech 25 vypočítaných rozsahů pro IR záření a viditelné světlo a také jejich poměr. Oříznuté záznamy, které byly použity pro analýzu byly ukládány obdobně.



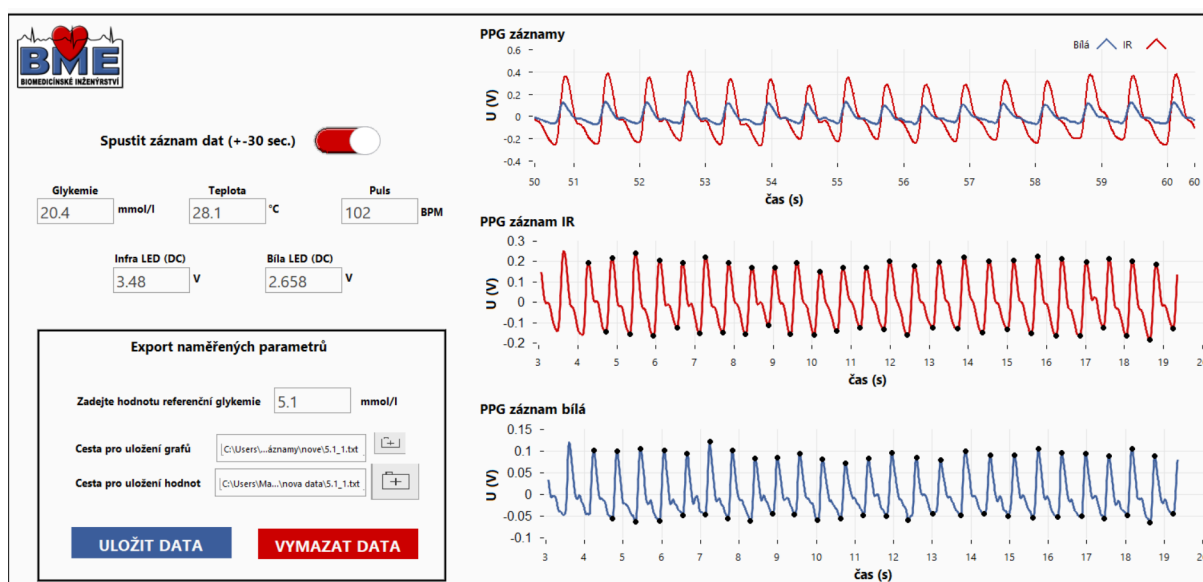
Obrázek 64: Ukládání záznamů a parametrů pro NN

11.6 Uživatelské prostředí

Pro usnadnění obsluhy celé aplikace bylo vytvořeno přehledné uživatelské rozhraní (viz obr. 65). Poté, co se snímané signály stabilizují je nutné stisknout slider „Spustit záznam dat“ a zůstat v klidu, dokud aplikace nezaznamená dostatečný počet pulsních křivek. Poté se uživateli zobrazí vypočítané parametry včetně výsledné glykemie.

V pravé části GUI má uživatel možnost zkontrolovat, zda jsou analyzované záznamy v pořádku, zda nedošlo ke vzniku výrazných artefaktů v signálu nebo ke špatné detekci maxim a minim. V takovém případě může být hodnota výsledné glykemie velmi zkreslená a je nutné opakovat měření.

V případě exportu dat pro trénování neuronové sítě je nutné vyplnit referenční hodnotu glykemie a zadat cesty pro uložení dat. Po stisknutí tlačítka „Vymazat data“ dojde k vyresetování aplikace do původního stavu.



Obrázek 65: Uživatelské rozhraní aplikace v Labview

12 Ověření funkčnosti zařízení na simulátoru krevního řečiště

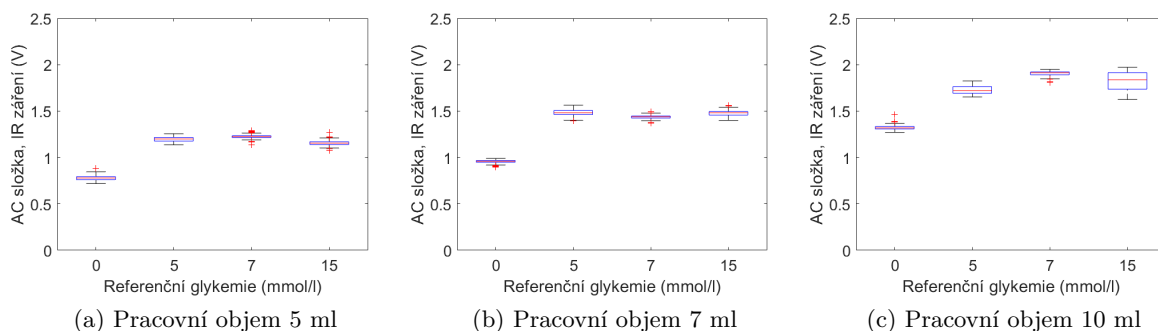
Funkčnost zařízení byla ověřena na simulátoru krevního řečiště. Pro simulaci kardiovaskulární srdeční činnosti byla použita pulsní pumpa Harvard Apparatus, která byla napojena na soustavu hadiček. Pro toto měření byly použity roztoky glukózy o koncentracích 5, 7 a 15 mmol/l. Jako reference byla použita voda. Měření probíhalo pro následující nastavení parametrů:

- hadičky o průměrech 6 a 12 mm,
- frekvence pumpy 90 BPM,
- pracovní objemy pumpy 5, 7 a 10 ml.

Vzhledem k tomu, že absorpce vody a glukózy nekorresponduje s vyzařovacím spektrem použité bílé LED (viz kapitola 10.1.3), byl během tohoto experimentu snímáno pouze IR záření a teplota. Ta byla během celého měření konstantní, proto nebyla zahrnuta do zpracování výsledků tohoto experimentu.

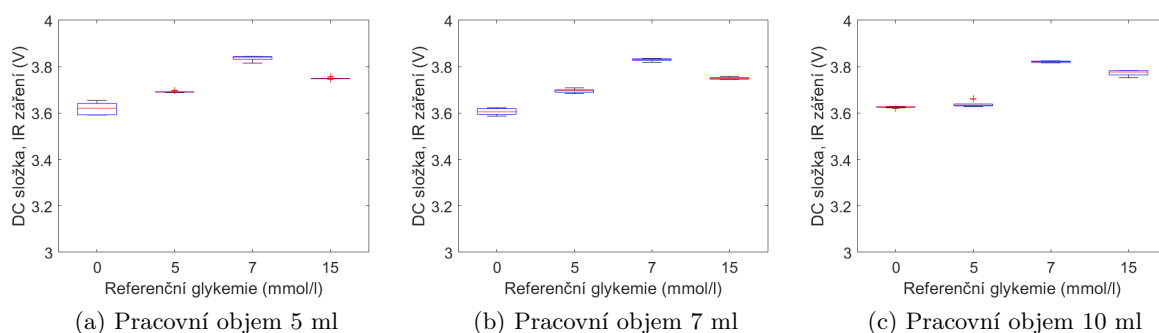
12.1 Průběh experimentu a analýza výsledků

Před započítím měření byl držák připevněn na hadičku a zabezpečen proti případným pohybům. Po celou dobu trvání experimentu nebylo s zařízením nijak pohybováno. Systém hadiček byl naplněn odpovídajícím měřeným roztokem a bylo provedeno 10 měření obsahujících 34 pulsních vln (viz kapitola 11) pro každý pracovní objem pumpy. Poté byl roztok vyměněn a celý postup byl opakován. Následně byla provedena výměna hadičky a celé měření bylo provedeno na stejném principu.



Obrázek 66: Naměřené hodnoty rozsahů signálů pro hadičku o průměru 6 mm

Jelikož cílem tohoto experimentu bylo ověřit, zda zařízení reaguje na změny koncentrace glukózy, byly analyzovány pouze napěťové rozdíly snímáných signálů ze senzorické desky. Analýza pomocí neuronových sítí nebyla v tomto experimentu aplikována. Rozsahy naměřených pulsních vln a stejnosměrné složky signálů byly kvůli lepší přehlednosti zpracovány do boxplotů



Obrázek 67: Naměřené hodnoty DC složek signálů pro hadičku o průměru 6 mm

(viz obr. 66 až 69). Byly vypočítány také střední hodnoty, mediány a směrodatné odchylky naměřených dat (viz tab. 3 až 6).

Ze všech vytvořených grafů je patrné, že měřené napětí je v každém případě závislé na koncentraci glukózy v roztoku. Nejnížší hodnoty DC a AC složek signálů byly naměřeny pro čistou vodu. Následoval roztok o koncentraci glukózy 15 mmol/l, 5 mmol/l a 7 mmol/l. Toto zjištění je velmi zajímavé a svědčí o tom, že zkoumaná závislost není lineární.

Tabulka 3: Vypočítané parametry DC složek pro hadičku o průměru 12 mm

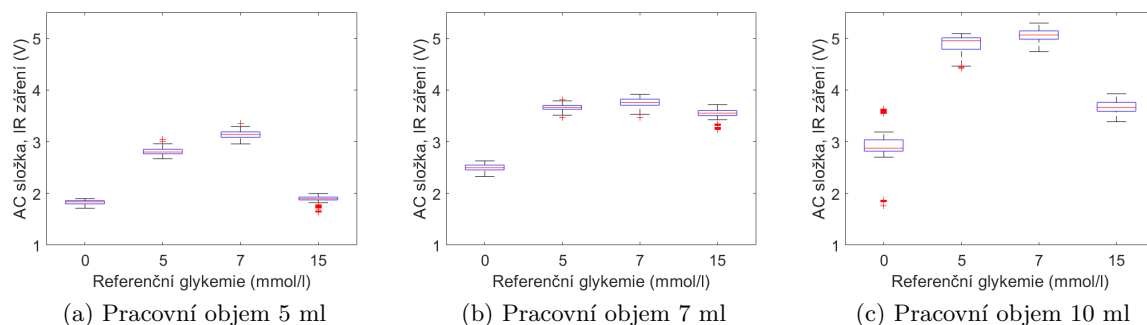
| | pracovní objem 5 ml | | | | pracovní objem 7 ml | | | | pracovní objem 10 ml | | | |
|-------------------------|---------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|
| glukóza (mmol/l) | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 |
| medián (V) | 3,524 | 3,970 | 3,986 | 3,570 | 3,490 | 4,010 | 4,041 | 3,978 | 3,438 | 3,936 | 3,949 | 3,618 |
| střední hodnota (V) | 3,530 | 3,814 | 3,978 | 3,571 | 3,494 | 4,009 | 4,031 | 3,966 | 3,450 | 3,923 | 3,950 | 3,626 |
| směrodatná odchylka (V) | 0,010 | 0,011 | 0,020 | 0,015 | 0,032 | 0,008 | 0,019 | 0,031 | 0,030 | 0,033 | 0,011 | 0,019 |

Tabulka 4: Vypočítané parametry rozsahů pro hadičku o průměru 12 mm

| | pracovní objem 5 ml | | | | pracovní objem 7 ml | | | | pracovní objem 10 ml | | | |
|-------------------------|---------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|
| glukóza (mmol/l) | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 |
| medián (V) | 1,835 | 2,800 | 3,142 | 1,899 | 2,601 | 3,796 | 3,754 | 3,551 | 2,858 | 4,950 | 5,062 | 3,649 |
| střední hodnota (V) | 1,825 | 2,814 | 3,136 | 1,890 | 2,597 | 3,970 | 3,751 | 3,532 | 2,792 | 4,871 | 5,050 | 3,665 |
| směrodatná odchylka (V) | 0,040 | 0,066 | 0,085 | 0,066 | 0,042 | 0,036 | 0,087 | 0,101 | 0,347 | 0,180 | 0,116 | 0,095 |

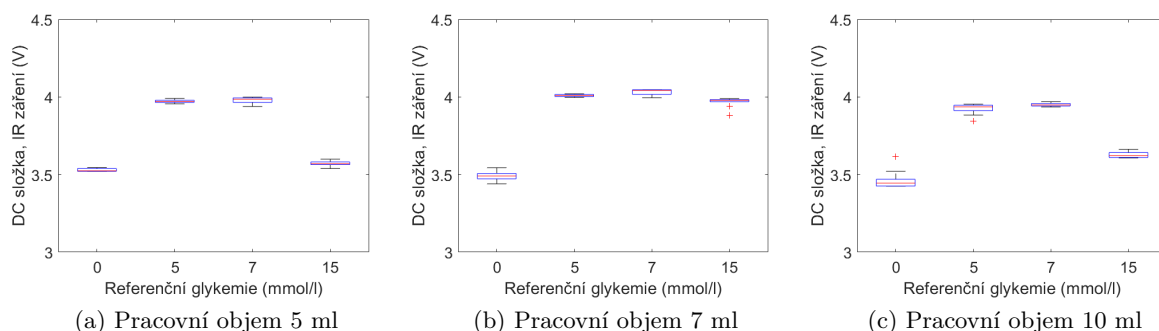
Pokud se podíváme pouze na DC složky jednotlivých záznamů (viz obr. 67 a 69) je zřejmé, že tato složka signálu se měnila jen nepatrně s měnícím se pracovním objemem pumpy. Byla provedena také odpovídající statistická analýza. Nejprve byla pomocí Shapirova–Wilkovova testu ověřena normalita jednotlivých datasetů. Na hladině významnosti 5 % byl předpoklad normality zamítnut ($p \ll 0,05$) pro všechny datasety. Vzhledem k tomu, že data nespadají do normálního rozdělení, byl pro ověření podobnosti naměřených DC složek použit Kruskalův–Wallisův test. Ten však na hladině významnosti 5 % nepotvrdil ($p \ll 0,05$) předpoklad, že DC složky se nemění v závislosti na pracovním objemu pumpy. Ani následná post hoc analýza pomocí Dunnové metody žádnou statistický významnou podobnost nenalezla. Avšak rozdíly naměřených stenosměrných

složek se v závislosti na pracovním objemu pumpy mění jen v řádech desítek mV (viz obr. 68, 69 a tab. 3, 5).



Obrázek 68: Naměřené hodnoty rozsahů signálů pro hadičku o průměru 12 mm

Rozsahy naměřených hodnot střídavé složky signálu (viz obr. 66 a 68) se však výrazně měnily s nastaveným pracovním objemem pumpy. S jeho rostoucí hodnotou docházelo i k nárůstu rozsahů. Tento jev je způsoben vzrůstajícím pulsujícím objemem a tím i většími rozdíly absorpce záření mezi systolou a diastolou.



Obrázek 69: Naměřené hodnoty DC složek signálů pro hadičku o průměru 12 mm

Tabulka 5: Vypočítané parametry DC složek pro hadičku o průměru 6 mm

| | pracovní objem 5 ml | | | | pracovní objem 7 ml | | | | pracovní objem 10 ml | | | |
|-------------------------|---------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|
| glukóza (mmol/l) | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 |
| medián (V) | 3,621 | 3,692 | 3,841 | 3,749 | 3,606 | 3,696 | 3,831 | 3,750 | 3,627 | 3,634 | 3,822 | 3,777 |
| střední hodnota (V) | 3,621 | 3,692 | 3,836 | 3,750 | 3,606 | 3,696 | 3,830 | 3,750 | 3,626 | 3,639 | 3,821 | 3,772 |
| směrodatná odchylka (V) | 0,025 | 0,003 | 0,009 | 0,003 | 0,014 | 0,008 | 0,005 | 0,004 | 0,002 | 0,012 | 0,003 | 0,012 |

Tabulka 6: Vypočítané parametry rozsahů pro hadičku o průměru 6 mm

| | pracovní objem 5 ml | | | | pracovní objem 7 ml | | | | pracovní objem 10 ml | | | |
|-------------------------|---------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|
| glukóza (mmol/l) | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 | 0 | 5 | 7 | 15 |
| medián (V) | 0,779 | 1,200 | 1,225 | 1,156 | 0,959 | 1,482 | 1,438 | 1,481 | 1,319 | 1,720 | 1,912 | 1,834 |
| střední hodnota (V) | 0,776 | 1,197 | 1,226 | 1,156 | 0,957 | 1,484 | 1,437 | 1,476 | 1,321 | 1,728 | 1,906 | 1,826 |
| směrodatná odchylka (V) | 0,026 | 0,025 | 0,018 | 0,026 | 0,017 | 0,033 | 0,018 | 0,032 | 0,021 | 0,042 | 0,025 | 0,097 |

12.2 Zhodnocení získaných poznatků

Provedený experiment potvrdil, že navrhnuté zařízení pro neinvazivní měření glykemie reaguje na změny koncentrace glukózy v roztoku. Stejný trend změny měřeného napětí v závislosti na koncentraci glukózy lze pozorovat pro všechny použité pracovní objemy pumpy a různé průměry hadiček. Tento experiment však přinesl také řadu otázek.

Zajímavým zjištěním je fakt, že při měření roztoku o koncentraci 15 mmol/l docházelo ve všech případech v poklesu měřeného napětí. Tento jev neodpovídá poznatkům z předchozího experimentu (viz kapitola 8), kdy docházelo k nárustu měřeného výkonu s rostoucí koncentrací. Tato anomálie může být způsobena špatně namíchaným roztokem glukózy případně jiným artefaktem, který však nebyl odhalen.

Další zásadní otázkou je, proč s rostoucí koncentrací glukózy dochází ke zvýšení napětí i v případě stejnosměrné složky signálu. Dle Lambert–Beerova zákona by s rostoucí koncentrací roztoku měla stoupat hodnota absorpance a díky tomu by mělo docházet ke snížení procházejícího IR záření roztokem s následkem poklesu měřeného napětí. Tento jev je pravděpodobně způsoben tím, že hlavní absorbér záření je v tomto případě voda namísto glukózy. Ze vzrůstající koncentrací glukózy pak klesá množství vody a vzniká pozorovaný efekt. Tento jev by se však dle použité odborné literatury na vlnových délkách v oblasti $\lambda = 1550\text{ nm}$ vyskytovat neměl.

13 Testování zařízení na ušním lalůčku

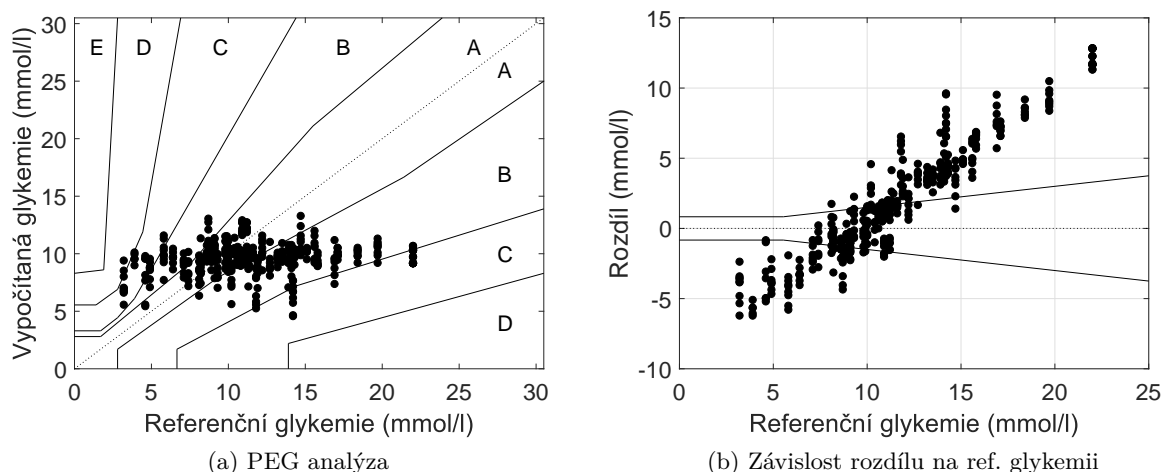
Testování finálního modelu na ušním lalůčku se skládalo ze dvou fází. Nejprve byla sbírána data pro kalibraci a trénování neuronové sítě (viz kapitola 11.4), která byla poté implementována do softwaru. Následně byly zařízením měřeny glykemie, které byly použity pro analýzu přesnosti zařízení. Záznamy byly zakomponovány do analýzy pouze pokud byly dostatečně kvalitní a bez výraznějších pohybových artefaktů. Dále bylo potřeba dbát na správnou detekci maxim a minim, kterou bylo nutné vizuálně ověřit v uživatelském rozhraní a případně měření opakovat (viz kapitola 11.6).

Jedna sada záznamů pro jednu referenční glykemií se skládala ze sedmi opakování, při kterých bylo zařízení vždy znovu nasazeno na ušní lalůček. Měření probíhalo několikrát denně s odstupem alespoň jedné hodiny a byl kladen velký důraz na stabilní hladinu glykemie v průběhu snímání jedné sady záznamů (cca 15 minut). Z toho důvodu bylo měření prováděno před jídlem nebo s dostatečným odstupem alespoň 2 hodin od příjmu větší dávky sacharidů.

13.1 Vyhodnocení přesnosti měření

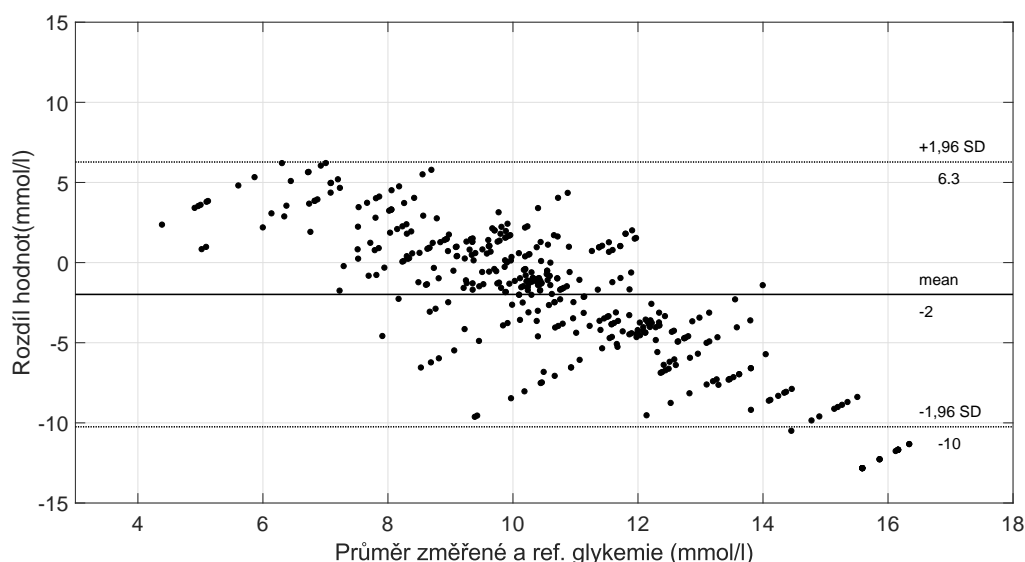
Vyhodnocení přesnosti zařízení bylo provedeno dle doporučení v normě ČSN EN ISO 15197, která se zabývá invitro testováním zařízení pro selfmonitoring glykemie (viz kapitola 4). Pro vyhodnocení přesnosti bylo použito 399 měření.

Z vykreslených grafů (viz obr. 70) je patrné, že zařízení příliš nekoresponduje s referenční hodnotou. Korelační koeficient v případě Parkers Error Grid analýzy dosahuje hodnoty pouze 0,19, což svědčí o velmi slabé lineární závislosti. Celková relativní chyba MARD nabírá hodnotu až 31,7 %. O vysoké nepřesnosti zařízení svědčí i graf závislosti rozdílů referenční a vypočítané glykemie na referenční hodnotě, kdy se v ideálním rozmezí nachází pouze nepatrné procento hodnot.



Obrázek 70: Analýza přesnosti zařízení

Nepřesnost zařízení potvrzuje také výsledek Bland–Altmanovy analýzy (viz obr. 71), kdy 95% interval spolehlivosti rozdílu glykemií leží v rozmezí -10 až 6,3 mmol/l. Tyto výsledky poukazují na to, že vytvořené zařízení nedokáže při invivo měření určit aktuální koncentraci glukózy v těle testovaného subjektu. Výsledná neuronová síť je schopná analyzovat hodnoty pouze v okolí 9 mmol/l a v jiných hodnotách glykemie je značně nepřesná.



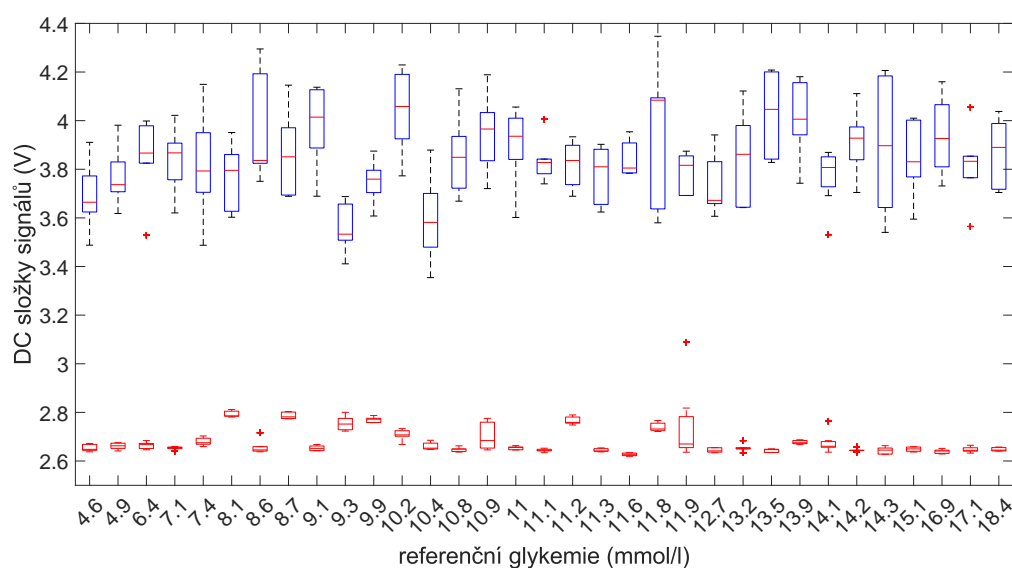
Obrázek 71: Výsledek Bland–Altmanovy analýzy

I přes řadu pokusů v podobě úpravy modelu, využití optických vláken i standardní IR LED a navýšení počtu analyzovaných parametrů se nepodařilo zvýšit sensitivitu zařízení. Byly realizovány také různé metody analýzy v podobě PLS, SVM a jiných technik strojového učení, které jsou dostupné v softwaru Matlab. Ani jedna z testovaných metod však nedosahovala lepší přesnosti než použitá analýza pomocí neuronových sítí.

Další část této diplomové práce proto bude věnována analýze závislosti jednotlivých měřených parametrů na přesnost zařízení. Tato analýza má za cíl posoudit relevantnost analyzovaných parametrů při měření glykemie pomocí metody spektroskopie blízké infračervené oblasti. Získané poznatky mohou být poté přínosné pro další výzkum v této oblasti.

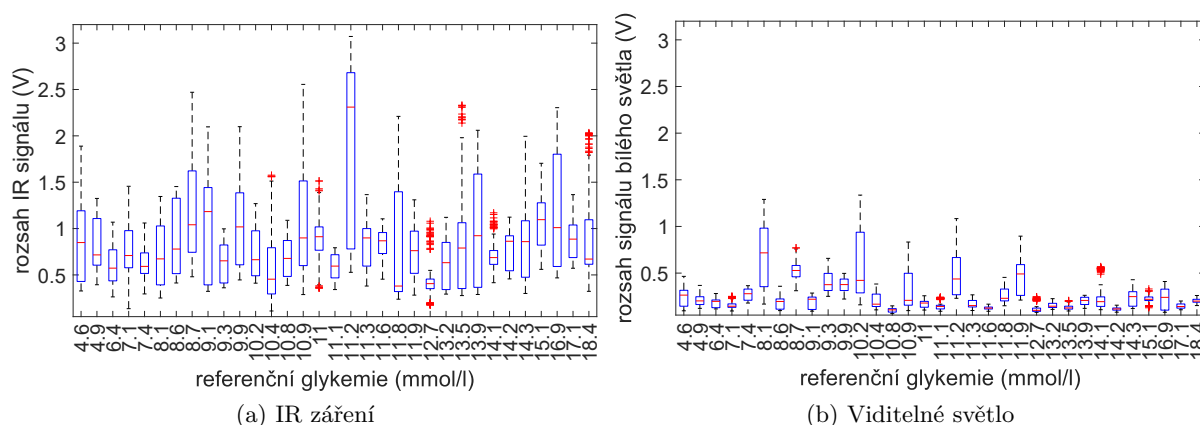
13.2 Analýza závislosti měřených parametrů na glykemii

Klíčovými parametry pro neinvazivní měření glykemie pomocí spektroskopie blízké infračervené oblasti jsou hodnoty napětí signálů z InGaAs fotodiody. Ty by měly být dle Lambert–Berova zákona absorpce (viz kapitola 3.2.2) závislé na koncentraci měřené látky (glukózy) v těle. Grafické zobrazení naměřených rozsahů pulsních vln a DC složek signálů (viz obr. 72 a 73) však vypovídají o velmi slabé závislosti absorpce záření na koncentraci glukózy v krvi.



Obrázek 72: Závislost DC složek signálů na ref. glykemii (červená – bílé světlo, modrá – IR)

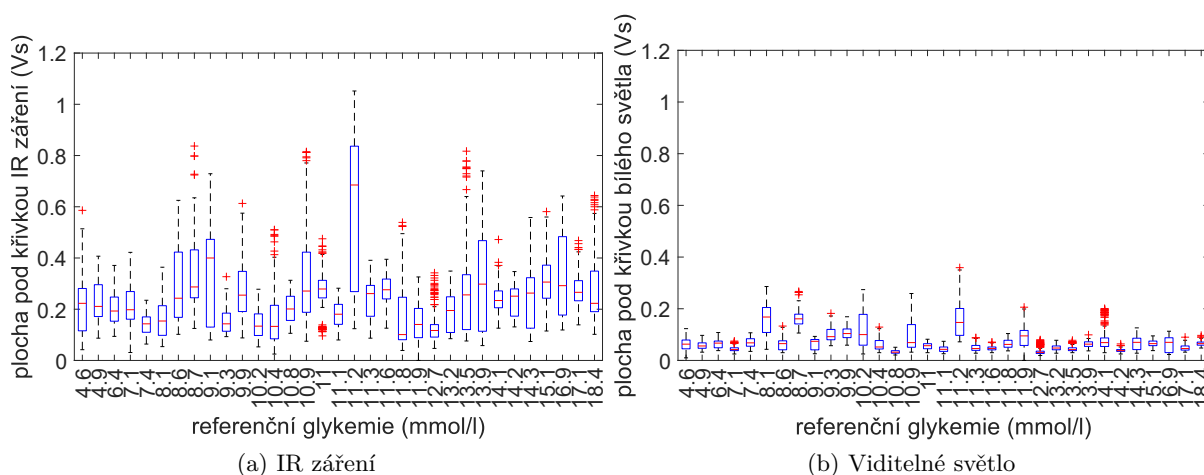
Korelační koeficient (R) závislosti rozsahů pulsních vln IR záření na glykemii dosahuje hodnoty pouze 0,07, což svědčí o velmi slabé až neexistující závislosti. Hodnoty rozsahů byly však velmi závislé na poloze zařízení na ušním lalůčku. V případě vhodného umístění senzoru do míst s větším počtem drobných tepen se hodnota rozsahu několikanásobně zvýšila oproti průměrné hodnotě. Nasadit zařízení vždy do stejného místa však bylo neproveditelné. V případě DC složky signálu již je $R=0,16$, ale i tato hodnota je velmi nízká. Z těchto výsledků a z poznatků získaných během testování je zřejmé, že tento způsob měření je velmi komplexním problémem, který vyžaduje znalost většího počtu parametrů. Proto byla do zařízení zakomponována také bílá LED (viz kapitola 10.1.3), která byla použita za účelem snímání absorpce záření hemoglobinem. Cílem bylo zmírnit chybu měření, která vzniká vlivem polohy zařízení na ušním lalůčku.



Obrázek 73: Hodnoty rozsahů pulsních vln v závislosti na glykemii

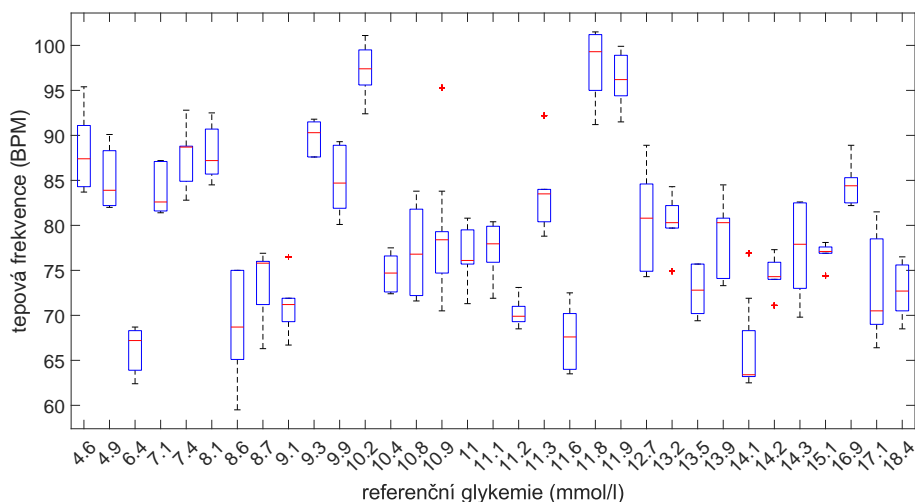
Závislost parametrů získaných pomocí bílé LED na glykemii je velmi slabá ($R < 0,2$), avšak klíčové je, jakým způsobem ovlivňují měřené parametry IR záření. Tato závislost bude blíže analyzovaná v kapitole 13.5.

Dalším parametrem, který byl získán analýzou měřených signálů z fotodiody byly obsahy pod křivkou mezi jednotlivými detekovanými minimy (viz kapitola 11.3.3). Tento parametr by měl zohlednit změnu srdečního výdeje během měření a pozitivně tak ovlivnit přesnost zařízení. Grafické znázornění závislosti plochy pod křivkou na glykemii (viz obr. 74) vypovídá o velmi slabé lineární závislosti ($R = 0,12$ pro IR a $R = -0,16$ pro viditelné světlo).



Obrázek 74: Vypočítané plochy pod křivkou v závislosti na glykemii

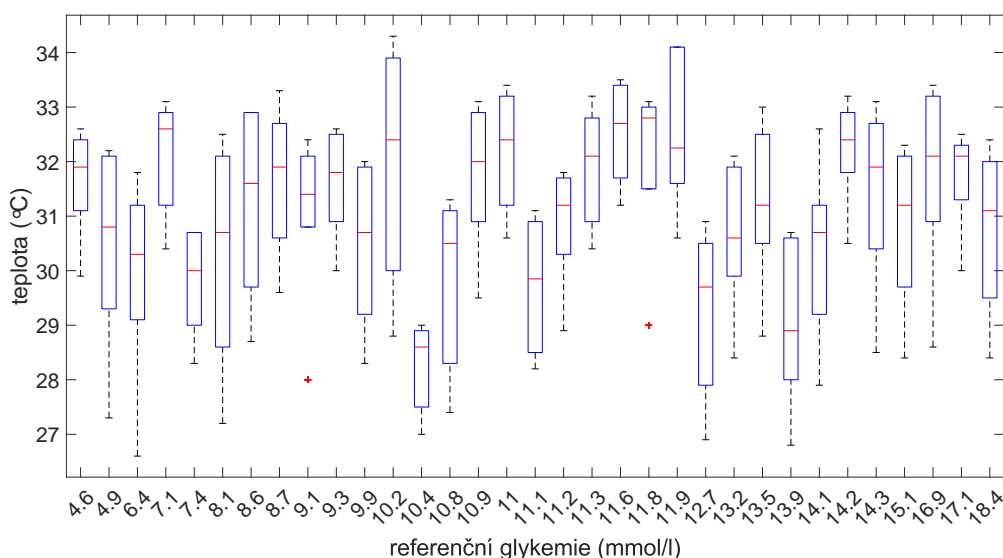
Z pořízených záznamů byla vypočítaná také hodnota tepové frekvence (viz obr. 75), která dosahovala korelačního koeficientu $-0,22$ v závislosti na referenční glykemii.



Obrázek 75: Závislost tepové frekvence na referenční glykemii

Je škoda, že nebylo možné získat dostatečné množství záznamů pro hodnoty hypoglykemie ($<3,3$ mmol/l). Na základě vlastních zkušeností s onemocněním diabetes mellitus, dochází v případě stavu hypoglykemie k výraznému nárůstu tepové frekvence. Pokud by se tento předpoklad potvrdil v případě tohoto měření, mohla by být tepová frekvence velmi přínosná pro posouzení nízkých hodnot koncentrace glukózy v těle. Provedení měření na vlastním těle v případě těchto stavů je však velmi problematické a vyžaduje asistenci druhé osoby. Dochází také ke třesu končetin a vzniku výrazných pohybových artefaktů. Získat dostatečné množství dat v oblasti hypoglykemie bude však klíčové pro další případný vývoj vytvořeného zařízení.

Posledním analyzovaným parametrem byla teplota v místě měření. Ta byla snímána pomocí velmi přesného integrovaného obvodu LMT70, který byl vhodně vlepen do držáku na ucho (viz kapitola 10.1.4). Závislost teploty na glykemii (viz obr. 76) je velmi slabá až neexistující s hodnotou korelačního koeficientu 0,03. Teplota má však vliv na ostatní měřené parametry, zejména rozsahy IR signálů. Tato závislost bude analyzovaná v následujících částech této kapitoly.



Obrázek 76: Závislost teploty na referenční glykemii

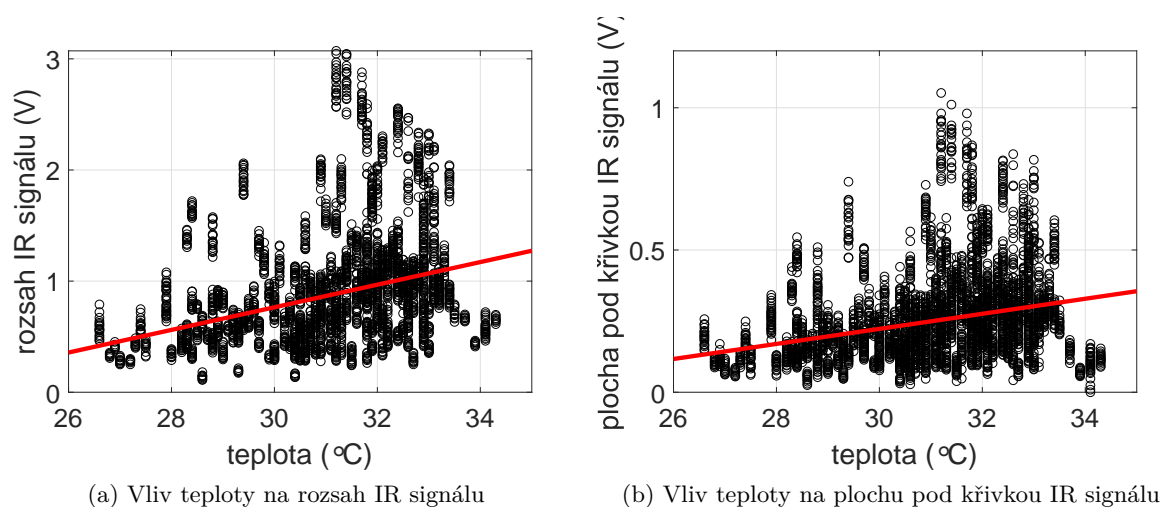
Vykreslený graf závislosti vypovídá o vysoké variabilitě teploty v průběhu jednotlivých měření. Ta byla způsobena velkým výkonem obou zdrojů záření, který byl koncentrován do malého objemu tkáně na ušním lalůčku. V průběhu sedmi provedených opakování měření docházelo k ohřevu tkáně až o 5 °C. Toto zahřívání však velmi pozitivně ovlivňovalo kvalitu měřených signálů. Vyšší teplota v místě měření měla za následek zvýšení krevního průtoku, který způsobil významné navýšení rozsahů snímaných signálů.

Teplota v místě snímání bezpochyby patří ke klíčovým parametrům pro neinvazivní měření glykemie s využitím spektroskopie blízké infračervené oblasti. V případě dalšího vývoje zařízení bude vhodné snížit výkon zdrojů záření, aby nedocházelo k tak výraznému ohřevu tkáně.

13.3 Vliv teploty na výsledek měření

I přesto, že nebyla zjištěna přímá závislost mezi teplotou a měřenou glykemií, ovlivňuje teplota do jisté míry ostatní měřené parametry. Nejvyšší vliv měla teplota na rozsah IR signálu, a s tím související plochu pod křivkou (viz obr. 77). Korelační koeficient mezi teplotou a těmito parametry nabírá hodnot 0,34 a 0,31, což svědčí o středně silné závislosti. Parametry získané ze signálů pro viditelné světlo byly teplotou ovlivněny podstatně méně ($R=0,17$ a $0,19$).

Zajímavým zjištěním je, že teplota má jen nepatrný vliv na DC složky obou signálů ($R=0,16$ pro IR a $0,03$ pro viditelné světlo). Velmi slabá závislost byla nalezena také mezi teplotou a tepovou frekvencí.



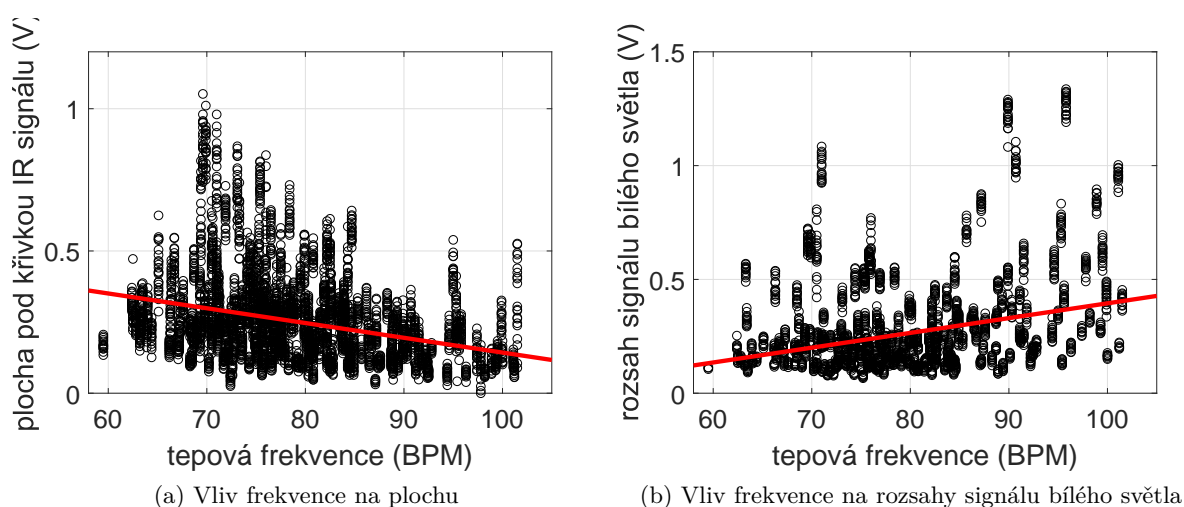
Obrázek 77: Závislost měřených parametrů IR signálů na teplotě

Z těchto výsledků je patrné, že teplota zásadně ovlivňuje parametry získané ze záznamů IR signálů, které jsou stěžejní pro použitou neinvazivní metodu měření glykemie. Z toho důvodu je vhodné zachovat měření teploty i v dalším vývoji zařízení. Testování však přineslo poznatek, že ušní lalůček měřené osoby nedosahuje příliš vysokých klidových teplot (cca $28\text{ }^{\circ}\text{C}$). Při této teplotě bylo místy velmi obtížné zaznamenat dostatečně silný a kvalitní signál jak z InGaAs tak křemíkové fotodiody. To vede k úvaze, že ušní lalůček při pokojové teplotě nenabízí dostatečné prokrvení pro toto měření a je třeba měřený objem tkáně nejprve dostatečně zahřát. Nedostatečné prokrvení může být dáno také malou tloušťkou ušního lalůčku u testované osoby a sníženým prokrvením končetin v důsledku dlouholetého onemocnění diabetes mellitus.

V případě dalšího vývoje zařízení by bylo vhodné kromě snímání teploty v místě měření brát v úvahu také vnitřní teplotu těla a teplotu okolí.

13.4 Vliv tepové frekvence na výsledek měření

Dalším parametrem, který měl výraznější vliv také na ostatní měřené parametry byla tepová frekvence. Nejvyšší korelační koeficient byl vyhodnocen při závislostech plochy pod křivkou IR signálu ($R=-0,32$) a rozsahu záznamu viditelného světla ($R=0,31$). Tyto středně silné závislosti (viz obr. 78) se však nepotvrdily u řady ostatních parametrů. Téměř neexistující závislost měla tepová frekvence na DC složky obou signálů ($R\approx 0$). Toto zjištění podporuje fakt, že stejnosměrné složky obou signálů jsou projevem absorpce záření ve tkáňových strukturách a cévách s téměř konstantním průtokem. Předpoklad, že tepová frekvence bude mít výraznou souvislost s rozsahem signálů a plochou pod křivkou se nepotvrdil.



Obrázek 78: Závislost měřených parametrů na tepové frekvenci

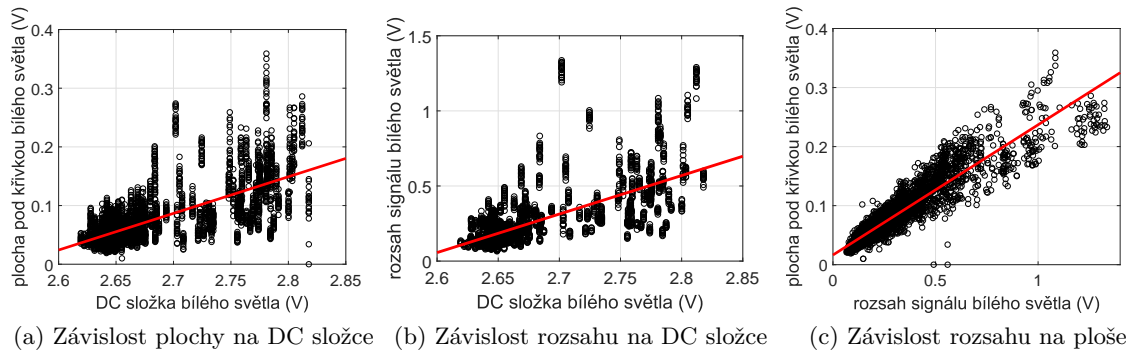
Tento výsledek může být zapříčiněn nedostatkem naměřených záznamů pro vyšší tepové frekvence. Během testování byl také kladen důraz na pořizování záznamu při co možná největším klidu testovaného subjektu.

Tato analýza nepotvrdila významnější vliv tepové frekvence na průběh měření glykemie. Avšak je vhodné tento parametr snímat i při dalším vývoji zařízení. Tepová frekvence může mít velký význam při měření hodnot koncentrace glukózy v krvi v oblastech hypoglykemie a také může příznivě ovlivnit přesnost měření při vyšší fyzické námaze, kdy dochází ke zvýšení srdečního výdeje.

13.5 Vliv viditelného světla a IR záření na výsledek měření

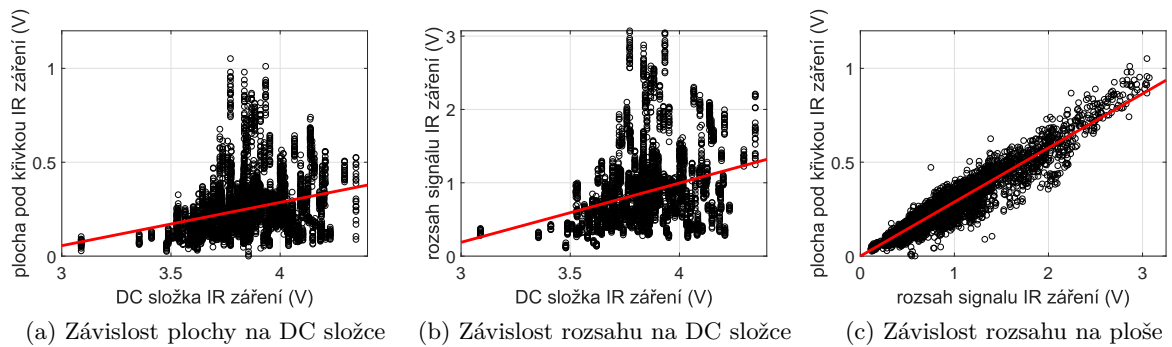
Stěžejními parametry celé analýzy dat byly signály získané z fotodiody. Měření hemoglobinu, které mělo za cíl zmírnit vliv polohy zařízení na ušním lalůčku bylo realizováno pomocí bílého světla (viz kapitola 10.1.3). Nejprve byla analyzována vzájemná závislost jednotlivých parametrů získaných s analýzy signálu (viz obr. 79). Je patrné, že jednotlivé parametry spolu vzájemně souvisí. Korelační koeficient dosahoval hodnoty 0,71 pro závislost plochy na DC složce a $R=0,68$

pro závislost rozsahu na DC složce. V případě závislosti plochy pod křivkou na rozsahu dosahovala korelace velmi těsné lineární závislosti ($R=0,93$). Tato vzájemná závislost poukazuje na vysoký stupeň redundance těchto dvou parametrů, proto by měl být pro měření dostačující pouze jeden z těchto parametrů.



Obrázek 79: Vzájemná závislost jednotlivých parametrů signálu z křemíkové fotodiody

Primárním úkolem viditelného světla bylo eliminovat vliv rozdílného umístění zařízení na ušním lalůčku při každém měření. Proto mezi nejdůležitější poznatky patří závislost tohoto signálu na signál získaný pomocí IR záření. Žádná výraznější vzájemná závislost parametrů těchto dvou signálů však nebyla nalezena. Signál z křemíkové fotodiody v průběhu měření jen minimálně měnil své parametry, zejména hodnotu DC složky (viz kapitola 13.2). Toto zjištění poukazuje na to, že implementace snímání viditelného světla do zařízení nepřinesla požadovaný efekt. Absorpce hemoglobinu v místě měření se vlivem různé polohy zařízení mění jen nepatrně v porovnání s absorpcí glukózy, kdy rozdíly parametrů při dvou různých nasazeních držáku na ucho dosahovaly až jednotek voltů.



Obrázek 80: Vzájemná závislost jednotlivých parametrů signálu z InGaAs fotodiody

Pro úplnost byly vykresleny také vzájemné závislosti parametrů signálu z InGaAs fotodiody (viz obr. 80). Tyto závislosti ($R=0,3$, $0,29$ a $0,95$) jsou obdobné parametrům signálu z křemíkové diody a také svědčí o redundanci parametrů rozsahu a plochy pod křivkou.

14 Diskuze a zhodnocení získaných poznatků

Základní otázkou zůstává, proč vytvořené zařízení nedosahuje stejně kvalitních výsledků jaké jsou prezentovány v odborných publikacích (viz kapitola 6) i přesto, že byly použity podobné postupy měření. Před zodpovězením této otázky je vhodné zhodnotit získané poznatky a zkušenosti během realizace této diplomové práce a zamyslet se nad možnými příčinami, které způsobily nepřesnost výsledného zařízení.

14.1 Ušní lalůček jako místo měření

První a zároveň nejvíce pravděpodobnou příčinou omezené přesnosti zařízení je zvolné místo měření. Ušní lalůček byl zvolen z důvodu jeho malé tloušťky, která umožňuje dostatečný průnik IR záření v okolí vlnových délek $\lambda = 1\,550\text{ nm}$. Malá tloušťka tkáně v tomto místě však způsobila více problémů než užitku.

Zásadním problémem, který byl nalezen během testování zařízení je velmi malé prokrvení ušního lalůčku. To pravděpodobně způsobilo velmi nízkou senzitivitu zařízení na změny koncentrace glukózy v krvi. Tento problém bylo možné částečně eliminovat dostatečným zahřátím tkáně na teplotu kolem 32°C , která způsobila zvýšení průtoku a tím i amplitudy měřeného signálu. Tento přístup však není příliš vhodný z fyziologického hlediska a také z důvodu, že dosažení této teploty vlivem absorpce procházejícího záření trvalo až 10 minut.

Další příčinou, která mohla omezovat průtok krve v místě měření byl tlak držáku na ušní lalůček. Tento problém byl do značné míry eliminován zdokonalením konstrukce zařízení (viz kapitola 10) a vhodnou úpravou síly pružiny s ohledem na subjektivní pocit testované osoby.

Poslední překážkou, která zásadně ovlivnila přesnost zařízení byla poloha držáku na ušním lalůčku. Vzhledem k anatomickému umístění ušního lalůčku bylo velmi obtížné až nemožné umístit zařízení při každém měření do stejného místa. Tyto změny polohy způsobovaly velmi výrazné výkyvy v měřeném signálu, kdy rozdílné umístění zařízení způsobovaly v extrémních případech rozdíl měřených rozsahů přesahující 1 V. Ve snaze alespoň částečně potlačit tento problém bylo do zařízení implementováno také snímání viditelného světla na vlnových délkách, které korespondují s absorpčním spektrem hemoglobinu (viz kapitola 10.1.3). Toto vylepšení vycházelo z úvahy, že množství glukózy v krvi by mělo být lineárně závislé na množství hemoglobinu. I přes elegantní implementaci viditelného zařízení do držáku pomocí optických vláken nemělo toto zdokonalení žádný výrazný pozitivní vliv na zvýšení přesnosti zařízení (viz kapitola 13.5).

Na základě těchto získaných zkušeností lze konstatovat, že ušní lalůček není vhodným místem pro neinvazivní měření glykemie s využitím metody spektroskopie blízké infračervené oblasti. V případě dalšího vývoje zařízení bude nutné realizovat měření na jiné části těla, ideálně na konečcích prstů. Z důvodu výrazně vyšší tloušťky a přítomnosti kosti bude nutné použít reflexní metodu pro snímání záření nebo případně zvolit kratší vlnovou délku s vyšší penetrací.

14.2 Použitá vlnová délka 1 550 nm

Možný vliv na výslednou nepřesnost zařízení mohla mít zvolená vlnová délka IR záření v okolí $\lambda = 1\,550\text{ nm}$. Tato vlnová délka byla vybrána z důvodu, že v jejím blízkém okolí se nenachází výrazné absorpční pásy jiných majoritních složek tkáně (viz kapitola 2.2) a také byla doporučena v řadě odborných publikací (viz kapitola 6). Nevýhodou této vlnové délky je však slabá pronikavost tkání a relativně silné, avšak stále přijatelné hodnoty absorpce vody. Závislost této vlnové délky na koncentraci glukózy v roztoku byla potvrzena ve dvou nezávislých experimentech s využitím spektrálního analyzátoru a následně i vytvořeného zařízení (viz kapitola 8 a 12).

Poté byl realizován model držáku pro testování na ušním lalůčku. Jako zdroj záření v okolí této vlnové délce byla použita SLED s výkonem až 36,8 mW, která byla navázána do optického vlákna. Později byla nahrazena standardní IR LED s výkonem 4 mW, která ale byla umístěna přímo do držáku na ucho. Důvodem této změny byla úvaha, že velmi úzký svazek záření vycházející z optického vlákna nepronikne dostatečně velkým objemem tkáně, aby se výrazně projevila změna koncentrace glukózy v krvi. Bohužel při měření na ušním lalůčku nebyla nalezena žádná výraznější závislost měřeného napětí na koncentraci glukózy, jako tomu bylo v případě předchozích experimentů. Bohužel ani provedena výměna zdrojů IR záření nepřinesla viditelné zlepšení přesnosti zařízení.

Pro další vývoj zařízení bude nezbytné realizovat testování také na jiných vlnových délkách, které jsou vhodné pro neinvazivní měření glukózy. Některé odborné publikace zaznamenali úspěch při použití více zdrojů záření současně (viz kapitola 6). Vzhledem k relativně vysoké ceně zdrojů záření a detektorů na těchto vlnových délkách je však nutné počítat s vysokými náklady na testování.

14.3 Rušivé vlivy a artefakty

Lidské tělo je velmi komplexní organizmus, který má nezpochybnitelný vliv také na neinvazivní měření glukózy. Na rozdíl od experimentů s roztoky glukózy objevuje se při invivo měření celá řada možných fyziologických artefaktů.

Zásadní vliv na celé měření má teplota tkáně. Se vzrůstající teplotou dochází k dilataci cév a zvýšení průtoku, který významně ovlivňuje měřené napětí (viz kapitola 13.3). Z toho důvodu byl do zařízení zakomponován teplotní senzor. Ovlivnit měření může také aktuální hodnota tepové frekvence a srdečního výdeje. Hodnota srdečního výdeje byla částečně zastoupena výpočtem plochy pod křivkou signálu mezi jednotlivými minimy, avšak přesný vliv bude nutné ověřit v případě dalšího vývoje. Na měřeném signálu se významně projevovaly také pohybové artefakty způsobené pohybem těla a dýcháním. Vliv dýchání však byl dostatečně eliminován pomocí hornopropustního filtru a následné korekce izolinie. Artefakty vzniklé pohybem těla bylo eliminovat pomocí vizuální kontroly naměřených záznamů a opakování měření.

V odborných publikacích byla měřena také galvanická odezva kůže (6.3). Množství absorbovaného IR záření může být ovlivněno množstvím potních žlázek v místě měření, tloušťkou kůže a poměry jednotlivých krevních komponentů, které se můžou dlouhodobě měnit.

Samostatnou kapitolou je vliv okolního rušení. Zejména okolní osvětlení může hrát významnou roli v případě snímání viditelného záření. Vliv na snímaný signál může mít také 50Hz frekvence energetické sítě. Avšak zařízení bylo vytvořeno s ohledem na co možná nejvyšší potlačení těchto vlivů. Okolní světlo bylo potlačeno vhodným designovým návrhem držáku a síťový brum byl redukován dolnopropustní filtrací a stíněným kabelem.

14.4 Způsob analýzy dat

Posledním aspektem, který mohl výrazně ovlivnit přesnost zařízení je analýza naměřených dat. Stěžejním bodem analýzy byla implementace neuronové sítě, která se skvěle hodí pro řešení komplexních a nelineárních závislostí. Pro analýzu pomocí NN bylo použito celkem 8 vstupních parametrů (viz kapitola 11.4). Neuronová síť excelovala při analýze celého datasetu, ale při testování na nových a neznámých záznamech její přesnost značně poklesla.

Většina odborných publikací (viz kapitola 6) pracuje se značně menším počtem analyzovaných parametrů, a přesto dosahuje ohromujících přesností. Publikace také často využívají jiných metod strojového učení, zejména metodu PLS⁶. Většina publikací je však velmi strohých a jen okrajově popisují způsoby analýzy naměřených dat nebo případné ověření vytvořených algoritmů na neznámých datech. To nabádá k myšlence, že ve většině publikací jsou prezentovány pouze výsledky trénování metod strojového učení, které dosahují vysoké přesnosti také v této diplomové práci (viz kapitola 11.4).

14.5 Shrnutí diskuze

Proč tedy vytvořené zařízení nedosahuje podobných výsledků, jaké jsou prezentovány v odborných publikacích? Klíčovým problémem je nejspíše zvolené místo měření na ušním lalůčku v kombinaci s ostatními faktory popsány výše. V průběhu testování zařízení se také nepodařilo nalézt žádný stěžejní parametr, který by úzce souvisel s koncentrací glukózy v těle. S tímto souvisí také nedostatečné množství naměřených dat. Relativně nízký počet záznamů pro koncovou analýzu byl způsoben zejména neustálým vývojem zařízení jak po hardwarové, tak softwarové stránce, který vždy zapříčinil nepoužitelnost již naměřených záznamů pro finální analýzu.

V případě dalšího vývoje bude nezbytné nalézt onen neznámý klíčový parametr, který výrazně koreluje s koncentrací glukózy v těle.

⁶Metoda PLS byla pro ověření také použita při řešení diplomové práci, avšak její přesnost byla horší než použitá analýza pomocí neuronových sítí. Proto nebyla metoda PLS v této práci rozváděna.

Závěr

Náplní této diplomové práce bylo vytvořit zařízení pro neinvazivní měření glykemie s využitím fotopletysmografie. Na základě poznatků z dostupné odborné literatury byla pro realizaci praktické části zvolena metoda spektroskopie blízké infračervené oblasti. Tato oblast IR záření disponuje dostatečně silnými absorpčními pásy glukózy pro dosažení potřebné sensitivity měření a zároveň nabízí průnik tkáně do hloubky jednotek až desítek milimetrů. Klíčovým úkolem bylo zvolit vlnovou délku IR záření. Volba padla na okolí absorpčního peaku glukózy 1 536 nm.

Vybraná metoda byla nejprve testována na roztocích glukózy (viz kapitola 8), kdy došlo k potvrzení závislosti absorpce IR záření na koncentraci glukózy v roztoku. Na základě získaných poznatků byl vytvořen první návrh modelu pro realizaci měření na ušním lalůčku. Návrh zařízení se skládal ze 3D modelu držáku na ucho a realizovaného plošného spoje. Testování zařízení však odhalilo značné nedostatky v návrhu (viz kapitola 9.2), proto bylo nutné přistoupit k realizaci řady vylepšení.

V další části diplomové práce byl realizován nový model zařízení (viz kapitola 10), který přinesl mnoho inovací jak po stránce 3D návrhu držáku tak po stránce elektroniky. Kvůli vysokému vlivu polohy zařízení na ušním lalůčku na měřený signál, byla do senzoru zakomponována také bílá LED, která sloužila pro snímání hemoglobinu v místě měření. Z toho důvodu bylo nutné pro detekci záření použít duální fotodiodu, která poskytuje možnost snímat současně IR záření i viditelné světlo. Jako zdroj IR záření byla použita SLED s výkonem 36,8 mW s optickým vláknem, která později byla nahrazena standardní IR LED s výkonem 4 mW. Tato změna byla provedena na základě úvahy, že úzký svazek záření z optického vlákna neproniká dostatečným množstvím tkáně, aby došlo k výraznějším změnám měřeného signálu při různé glykemii.

Funkčnost vytvořeného modelu byla testována na simulátoru krevního řečiště, kdy byly použity roztoky glukózy o koncentracích 5, 7 a 15 mmol/l. Výsledná analýza potvrdila závislost měřeného napětí na koncentraci glukózy (viz kapitola 12). Na základě tohoto výsledku bylo následně realizováno testování na ušním lalůčku.

Klíčovým prvkem této diplomové práce bylo zpracování dat a následný výpočet glykemie na základě změřených parametrů. Pro každé měření byl vždy analyzován úsek signálu obsahující 25 akrotických vln. Pro signály získané z dualní fotodiody byla vypočítaná stejnosměrná složka, rozsahy pulsních vln, plocha pod křivkou mezi minimy a také tepová frekvence. Kromě snímání IR záření a viditelného světla bylo realizováno také monitorování teploty v místě měření pomocí teplotního senzoru LMT70. Výsledkem zpracování dat tedy bylo celkem 8 výše zmíněných parametrů, které byly následně použity pro finální výpočet glykemie.

Ten byl realizován pomocí neuronové sítě typu fitnet, které se skvěle hodí pro analýzu nelineárních závislostí. Testováno bylo několik učících algoritmů a různý počet neuronů ve skryté vrstvě. Nedocházelo však k výrazným změnám přesnosti na základě různého nastavení neuronové sítě. Všechny učící algoritmy dosáhly vysoké přesnosti při trénování na naměřená data (viz kapitola 11.4). Zásadní problém však nastal poté, co byla natrénovaná neuronová síť imple-

mentována do zařízení. Následné měření na ušním lalůčku ukázalo, že natrénovaná neuronová síť nedosahuje dobré přesnosti při analýze nově naměřených záznamů.

Proto byla provedena analýza závislosti měřených parametrů na referenční glykémii. Analýza ukázala, že žádný z měřených parametrů není výrazně závislý na koncentraci glukózy v těle měřeného subjektu (viz kapitola 13.2). Toto zjištění vedlo k úvahám, proč vytvořené zařízení nedosahuje přesnosti, jaká je publikována v odborné literatuře i přesto, že byly použity podobné postupy a metody.

Klíčový problém nejspíše spočívá ve špatně zvoleném místě měření na ušním lalůčku, který nabízí velmi omezené prokrvení a je velmi obtížné nasadit zařízení při každém měření do stejného místa. I přesto, že výsledkem této diplomové práce není zcela přesné zařízení pro neinvazivní měření glykemie, přináší celou řadu důležitých poznatků a zjištění, které můžou být použity v případě dalšího vývoje tohoto zařízení.

Literatura

- [1] PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2011. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.
- [2] LIDSKÉ TĚLO - Fotoalbum - Trávící soustava - Trávící soustava - Dvanáctník-slinivka.png. *LIDSKÉ TĚLO* [online]. Praha: www.latinsky.estranky.cz, 2007 [cit. 2018-12-08]. Dostupné z: <http://www.latinsky.estranky.cz/fotoalbum/travici-soustava/travici-soustava/dvanactnik-slinivka.png.-.html>
- [3] ŠTECHOVÁ, Kateřina. *Technologie v diabetologii*. Praha: Maxdorf, 2016. Jessenius. ISBN 978-80-7345-479-1.
- [4] STRÍTESKÝ, Jan. *Patologie: [učebnice pro zdravotnické školy a bakalářské studium]*. Olomouc: Epava, 2001. ISBN 80-862-9706-3, kapitola 4. Regresivní a metabolické změny – Poruchy metabolismu bílkovin, cukrů a tuků.
- [5] TUCHIN, V. V. *Handbook of optical sensing of glucose in biological fluids and tissues*. Boca Raton: CRC Press, c2009. Series in medical physics and biomedical engineering. ISBN 978-1-58488-974-8.
- [6] BURNS, Donald A. a Emil W. CIURCZAK. *Handbook of near-infrared analysis*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, c2008. Practical spectroscopy, v. 35. ISBN 978-084-9373-930.
- [7] APTARI, Vidi Alfandi. *A spectroscopic system for near infrared glucose measurement*. Massachusetts Institute of Technology, 2004. Dis. Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Mechanical Engineering. Vedoucí práce Kamal Youcef-Toumi.
- [8] Accu-Chek Performa. *Accu-Chek* [online]. Roche LTD, 2015 [cit. 2018-12-08]. Dostupné z: <http://www.accu-chek.sk/glukomery/accu-chek-performa-v>
- [9] Personal CGM | Medtronic South East Asia. *Type 1 diabetes control / Insulin Pump therapy / Medtronic South East Asia* [online]. Medtronic Australasia Pty Ltd, 2015 [cit. 2016-10-03]. Dostupné z: <https://www.medtronicdiabetesasia.com/insulin-pump-system/personal-cgm>
- [10] PODDAR, Raju, et al. Non-invasive glucose monitoring techniques: A review and current trends. *arXiv preprint arXiv:0810.5755*, 2008.
- [11] CUNNINGHAM, David D a Julie A STENKEN. *In vivo glucose sensing*. Hoboken, N.J.: Wiley, c2010. Chemical analysis, v. 174. ISBN 978-0-470-11296-0.
- [12] BROŽ, Jan. Současné možnosti monitorování glykemie. *Remedia*. 2006, č. 2, s. 178-185. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Soucasne-moznostimonitorovani-glykemie/6-F-eG.magarticle.aspx>

- [13] SCHRADER, Bernhard a D. BOUGEARD. *Infrared and Raman spectroscopy: methods and applications*. New York: VCH, c1995. ISBN 35-272-6446-9.
- [14] ČSN EN ISO 15197. *Systémy diagnostických zkoušek in vitro - Požadavky na systémy monitorování glykémie pro sebetestování pacientů s diabetes mellitus*. Ed. 3. 2016.
- [15] GIAVARINA, Davide. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica* [online]. 2015, 25(2), 141-151 [cit. 2018-12-17]. DOI: 10.11613/BM.2015.015. ISSN 18467482. Dostupné z: <http://www.biochemia-medica.com/en/journal/25/2/10.11613/BM.2015.015>
- [16] VONDRÁK, Ivo. *Neuronové sítě*. Ostrava: VŠB - Technická Univerzita Ostrava, 2009.
- [17] *Biostatistika - Martina Litschmannová* [online]. Ostrava: Martina Litschmannová, 2019 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <http://k470.vsb.cz/litschmannova/vyuka/biostatistika/>
- [18] HOTMARTUA, Rolamjaya, Pujianto Wira PANGESTU, Hasballah ZAKARIA a Yoke Saadia IRAWAN. Noninvasive blood glucose detection using near infrared sensor. *2015 International Conference on Electrical Engineering and Informatics (ICEEI)*. IEEE, 2015, 2015, , 687-692. DOI: 10.1109/ICEEI.2015.7352586. ISBN 978-1-4673-6778-3. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7352586/>
- [19] GUO, D. X., Y. Z. SHANG, R. PENG, S. S. YONG a X. A. WANG. Noninvasive Blood Glucose Measurement Based on NIR Spectrums and Double ANN Analysis. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2015, 03(06), 42-48. DOI: 10.4236/jbm.2015.36007. ISSN 2327-5081. Dostupné také z: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/jbm.2015.36007>
- [20] YADAV, Jyoti, Asha RANI, Vijander SINGH a Bhaskar MOHAN MURARI. Investigations on Multisensor-Based Noninvasive Blood Glucose Measurement System. *Journal of Medical Devices*. 2017, 11(3). DOI: 10.1115/1.4036580. ISSN 1932-6181. Dostupné také z: <http://medicaldevices.asmedigitalcollection.asme.org/article.aspx?doi=10.1115/1.4036580>
- [21] HAXHA, Shyqyri a Jaspreet JHOJA. Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype. *IEEE Photonics Journal*. 2016, 8(6), 1-11. DOI: 10.1109/JPHOT.2016.2616491. ISSN 1943-0655. Dostupné také z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7782291/>
- [22] AHMAD, Masab, Awais KAMBOH a Ahmed KHAN. Non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy. *EDN Network* [online]. [cit. 2018-11-06]. Dostupné z: <https://www.edn.com/design/medical/4422840/Non-invasive-blood-glucose-monitoring-using-near-infrared-spectroscopy>
- [23] SONG, Kiseok, Unsoo HA, Seongwook PARK, Joonsung BAE a Hoi-Jun YOO. An Impedance and Multi-Wavelength Near-Infrared Spectroscopy IC for Non-Invasive Blood Glucose Estimation. *IEEE Journal of Solid-State Circuits* [online]. 2015, 50(4), 1025-1037 [cit. 2019-04-14]. DOI: 10.1109/JSSC.2014.2384037. ISSN 0018-9200. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7008553/>

- [24] RAMASAHAYAM, Swathi, K Sri HAINDAVI, Bharat KAVALA a Shubhajit Roy CHOWDHURY. Non invasive estimation of blood glucose using near infra red spectroscopy and double regression analysis. *2013 Seventh International Conference on Sensing Technology (ICST)* [online]. IEEE, 2013, 2013, , 627-631 [cit. 2019-04-14]. DOI: 10.1109/ICSensT.2013.6727729. ISBN 978-1-4673-5222-2. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6727729/>
- [25] *LMT70, LMT70A Precision Analog Temperature Sensor, RTD and Precision NTC Thermistor IC: Texas Instruments. 2015.* Dostupné také z: <http://www.ti.com/lit/ds/symmlink/lmt70.pdf>
- [26] *Laser Photomedicine and Biomedical Optics at the Oregon Medical Laser Center* [online]. Portland, 2018 [cit. 2019-03-15]. Dostupné z: <https://omlc.org/index.html>
- [27] D. M. Wieliczka and S. Weng and M. R. Querry, "Wedge shaped cell for highly absorbent liquids: infrared optical constants of water," *Appl. Opt.*, 28, 1714–1719, (1989).
- [28] GEDDES, Chris D. a Joseph R. LAKOWICZ. *Glucose sensing*. New York, NY: Springer, c2006. ISBN 978-0-387-29571-8.
- [29] *BME240* [online]. California: University of California [cit. 2019-03-16]. Dostupné z: <http://bme240.eng.uci.edu/>
- [30] ATR-FT-IR spectrum of D-Glucose. *ATR-FT-IR spectra of conservation-related materials in the MID-IR and FAR-IR region* [online]. 2015 [cit. 2019-03-21]. Dostupné z: <http://lisa.chem.ut.ee/IRspectra/paint/binders/d-glucose/>
- [31] YU, Yizhong, E. Fred SCHUBERT, H. Walter YAO, Katherine D. CROTHALL, L. G. JAHN, Kurt J. LINDEN, Daniel J. MCGRAW a Mark A. DESTEFANO. *Laser diode applications in a continuous blood glucose sensor*. 2003-7-9, , 268-. DOI: 10.1117/12.501429. Dostupné také z: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.501429>
- [32] PENHAKER, Marek a Martin AUGUSTYNEK. *Zdravotnické elektrické přístroje 1*. Ostrava: Vysoká škola báňská - Technická univerzita Ostrava, 2013. ISBN 978-80-248-3107-7.
- [33] HAGAN, Martin T., Howard B. DEMUTH a Mark H. BEALE. *Neural network design*. Boston: PWS Pub., c1996. ISBN 05-349-4332-2.

Seznam příloh

Příloha I – Schéma zapojení senzorické desky prvního modelu

Příloha II – Návrh DPS senzorické desky prvního modelu

Příloha III – Návrh původního držáku na ucho

Příloha IV – Návrh senzorické části držáku na ucho

Příloha V – Návrh části držáku se zdroji záření

Příloha VI – Schéma zapojení senzorické desky

Příloha VII – Schéma zapojení senzorické desky

Příloha VIII – Návrh přípravku pro navázání LED do vlákna

Příloha IX – Schéma zapojení bílé LED

Příloha X – Návrh DPS pro bílou LED

Příloha XI – Schéma zapojení teplotního senzoru

Příloha XII – Osazovací plán senzorické desky prvního modelu

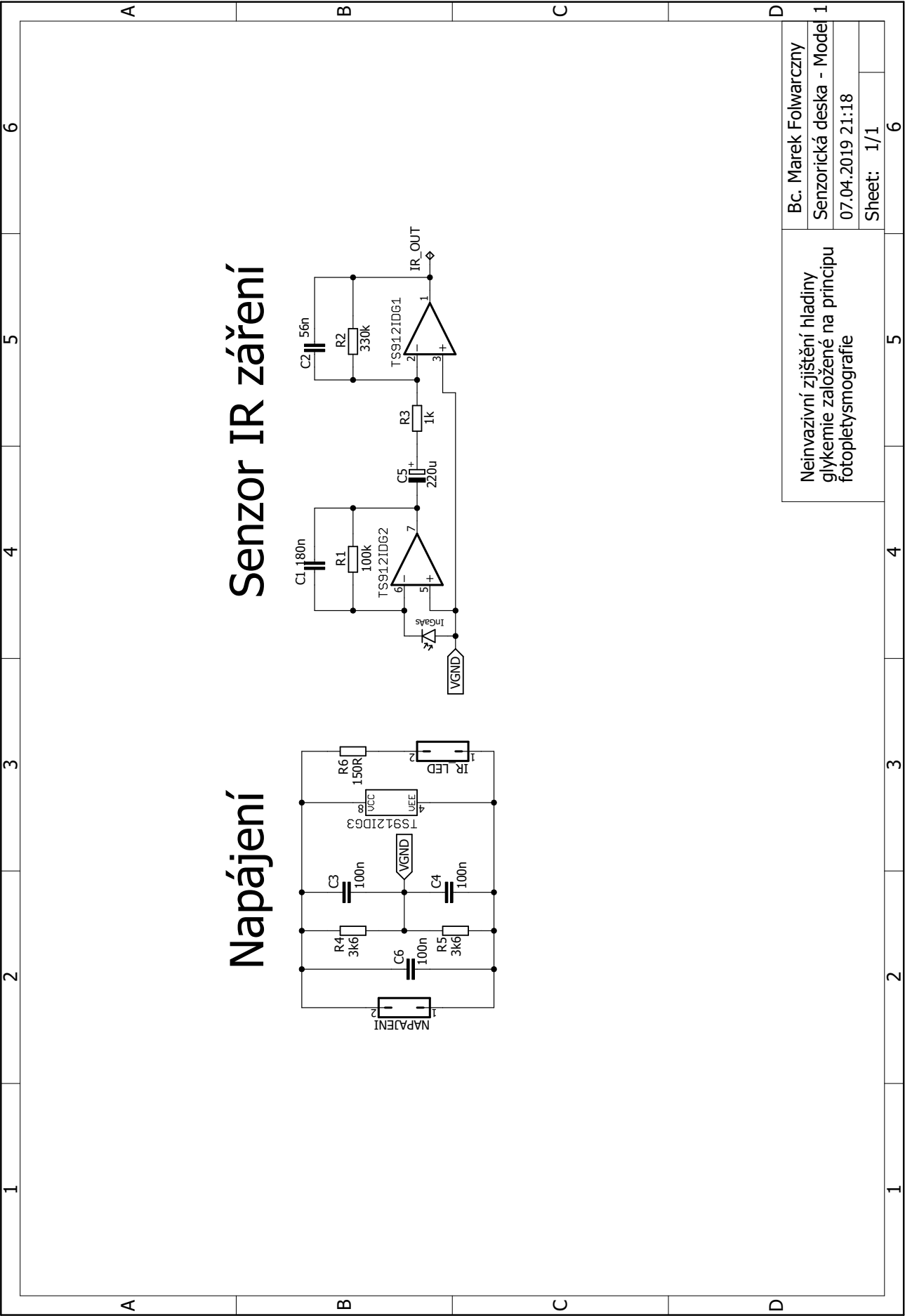
Příloha XIII – Osazovací plán senzorické desky

Příloha XIV – Osazovací plán DPS pro bílou LED

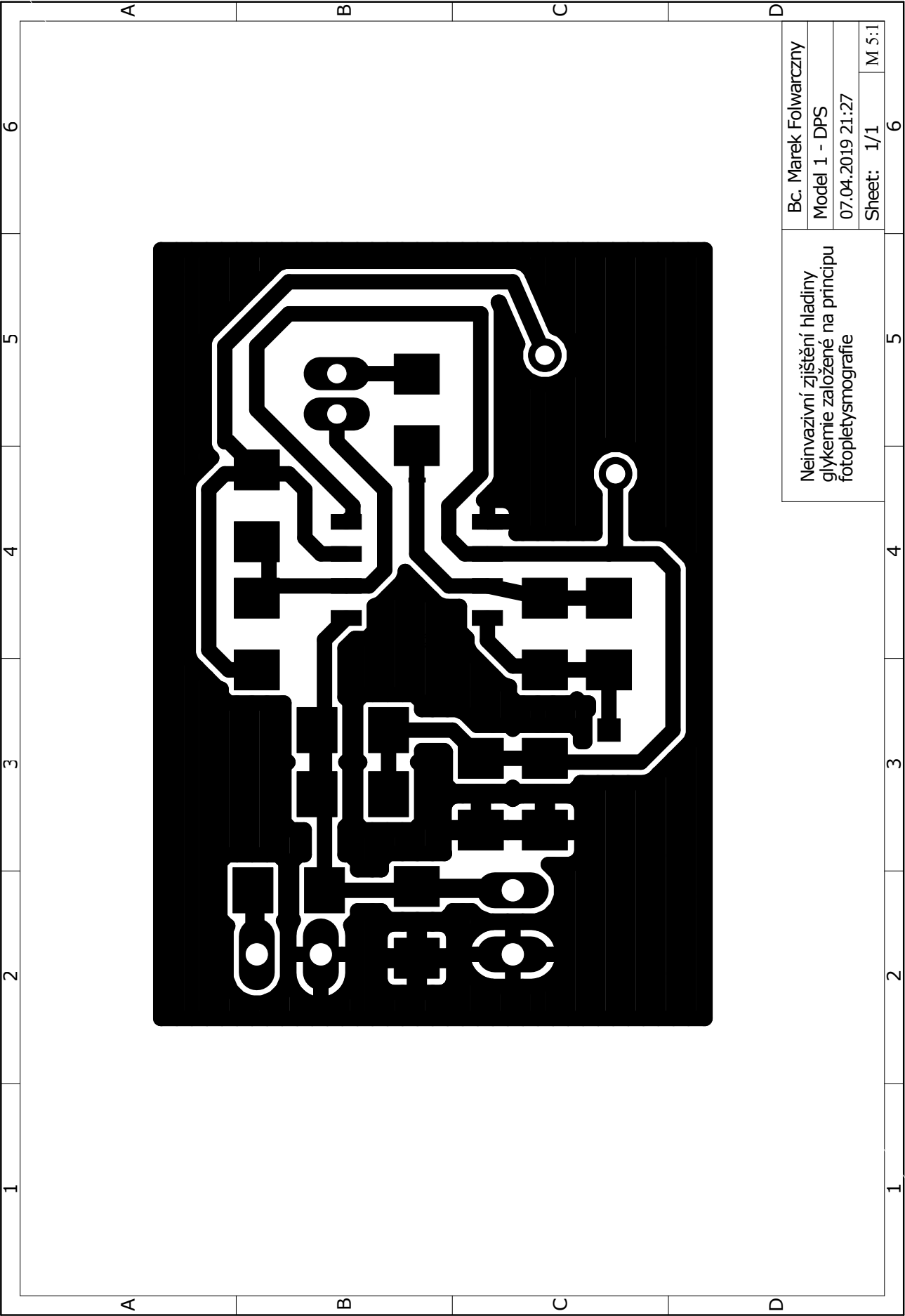
Příloha XV

Samostatná příloha na CD (IS Edison). Obsahuje aplikaci v Labview pro měření včetně použité neuronové sítě v souboru NeuronovaSit.m.

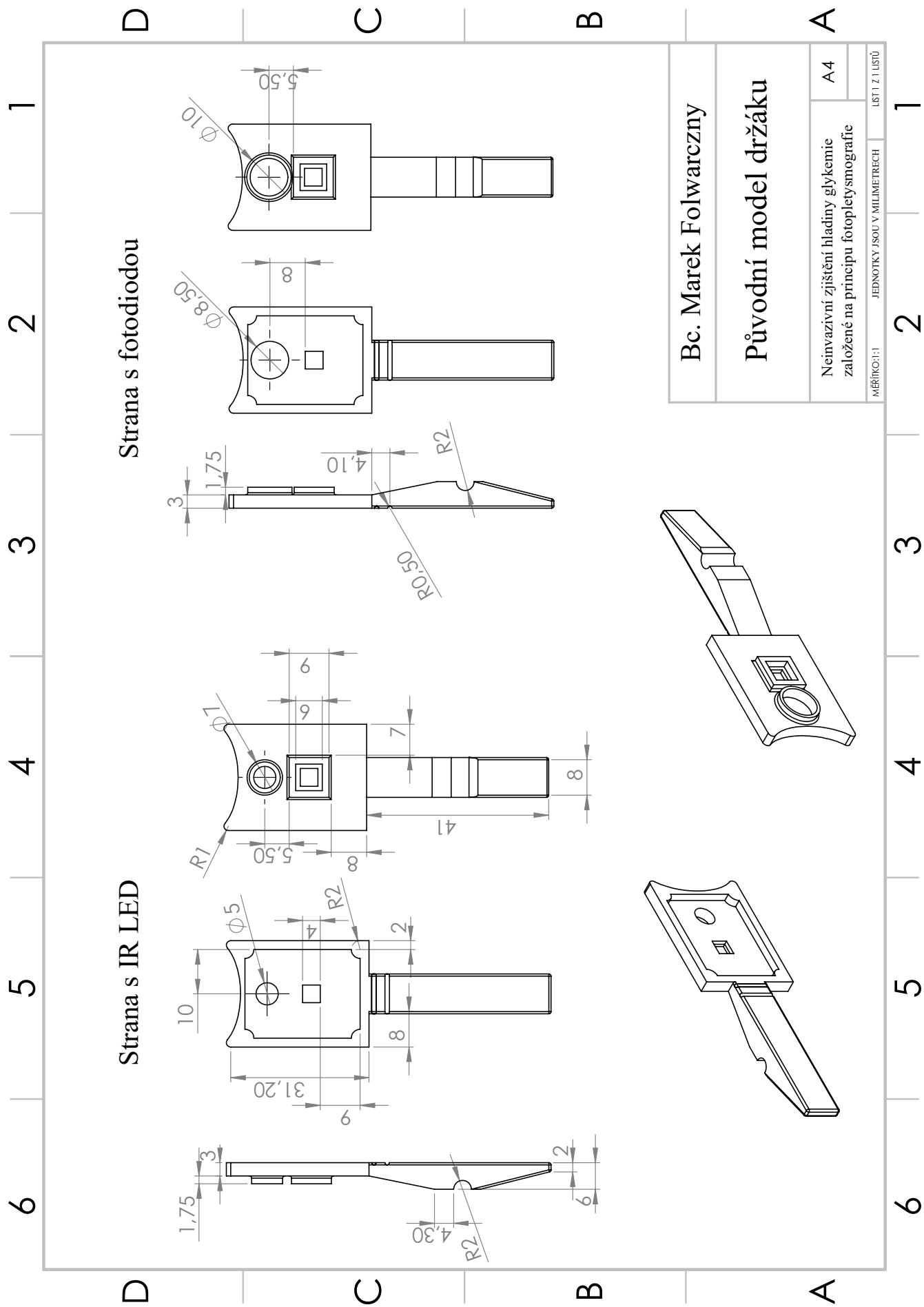
Příloha I – Schéma zapojení senzorické desky prvního modelu



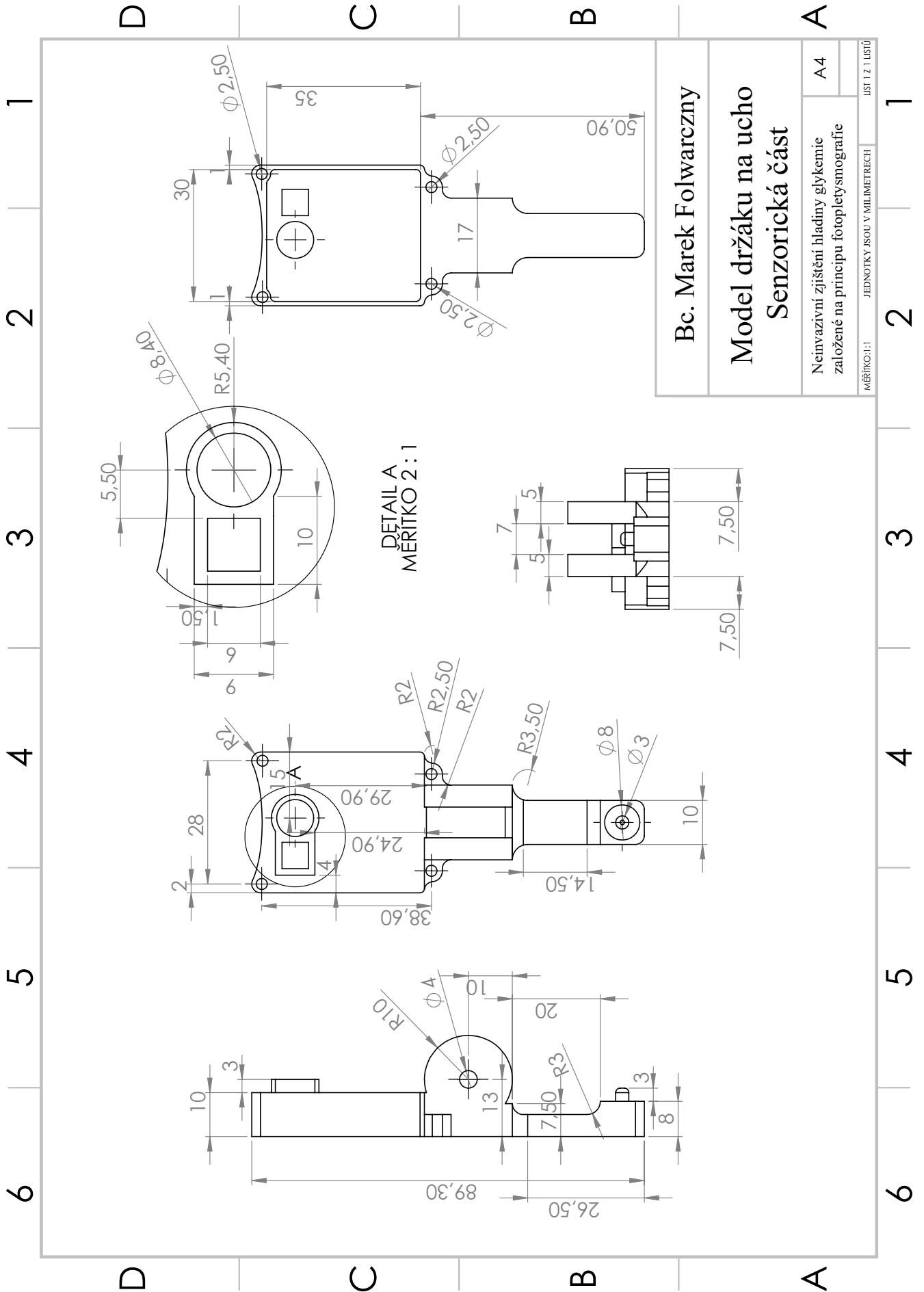
Příloha II – Návrh DPS senzorické desky prvního modelu



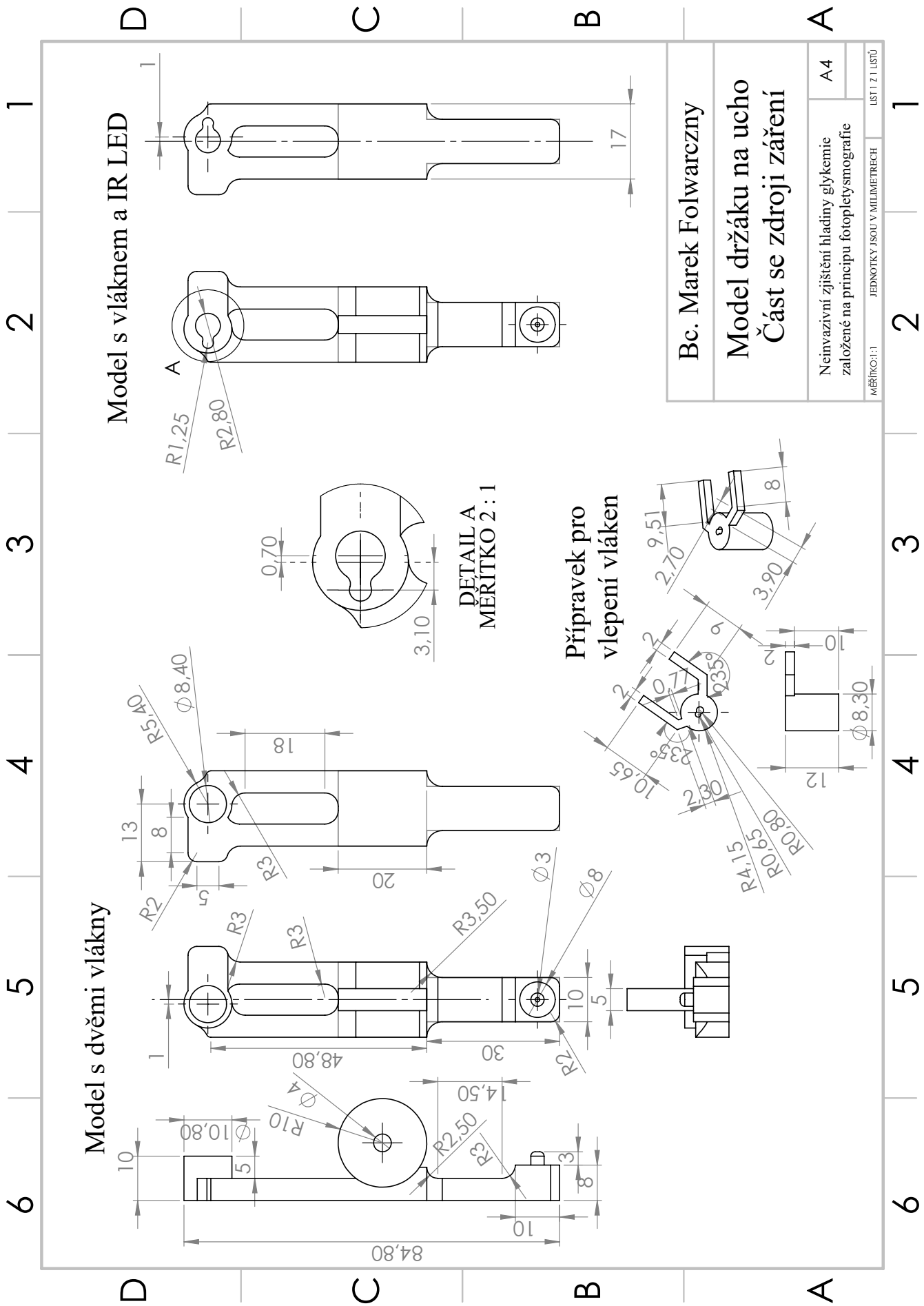
Příloha III – Návrh původního držáku na ucho



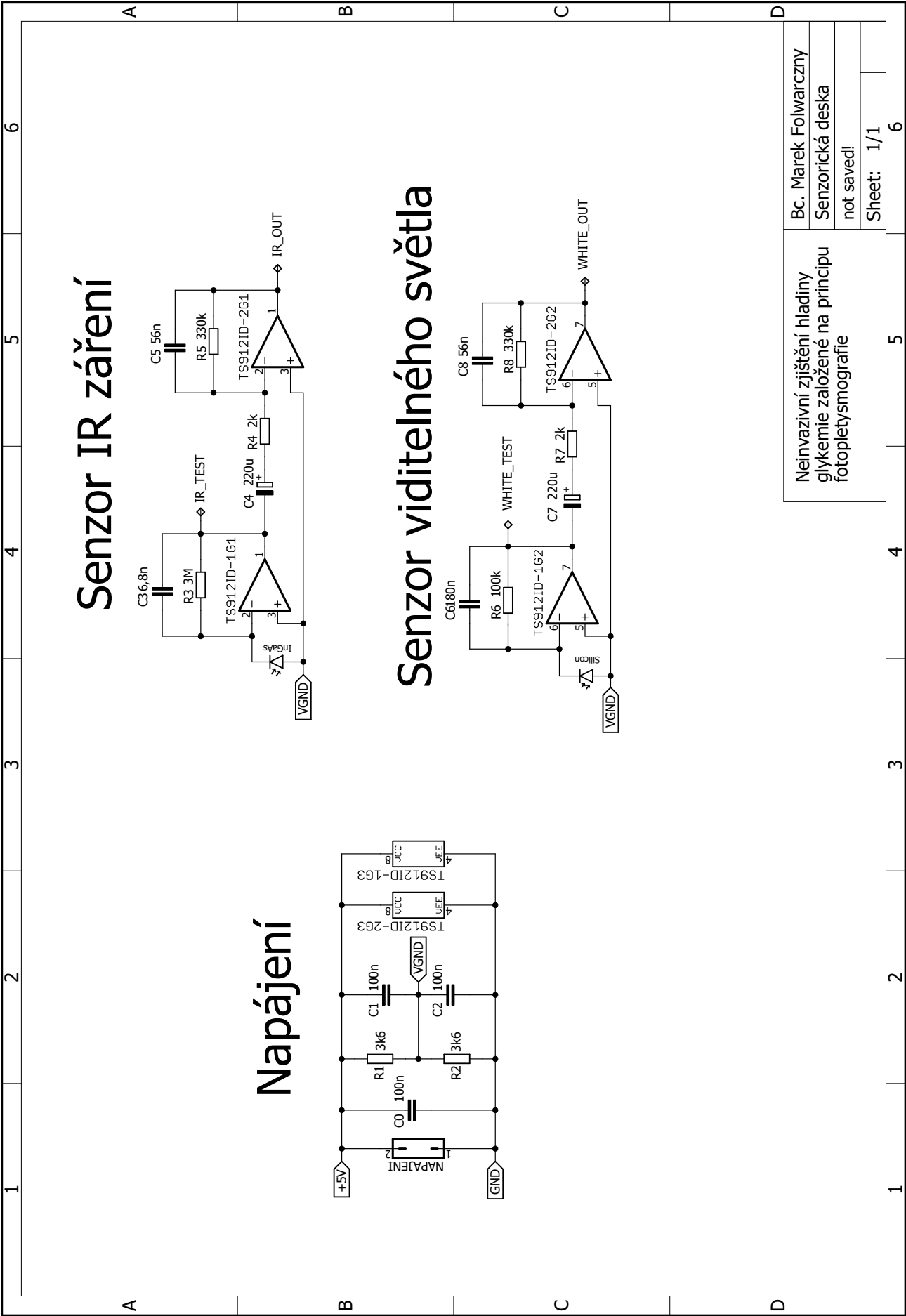
Příloha IV – Návrh senzorické části držáku na ucho

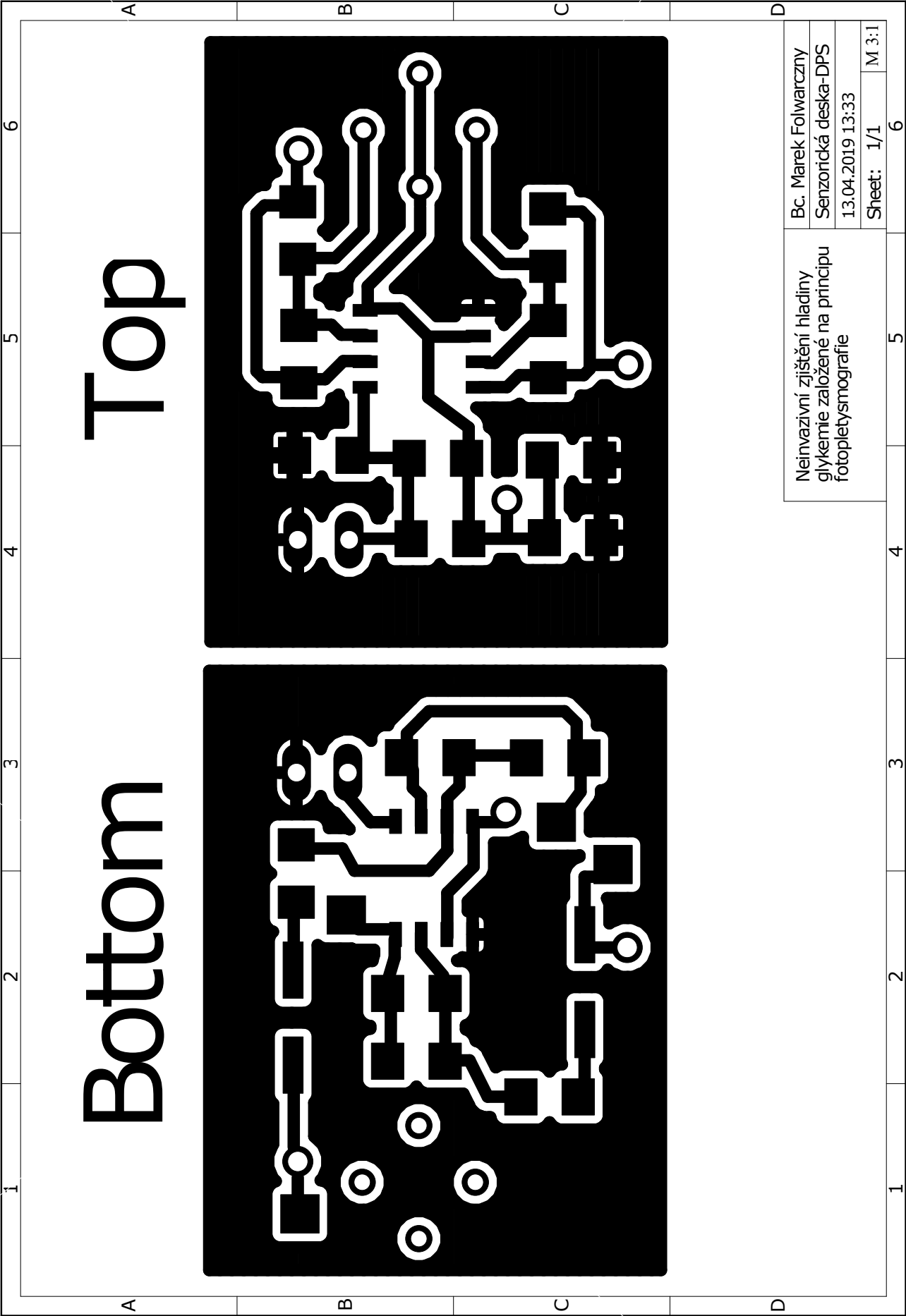


Příloha V – Návrh části držáku se zdroji záření

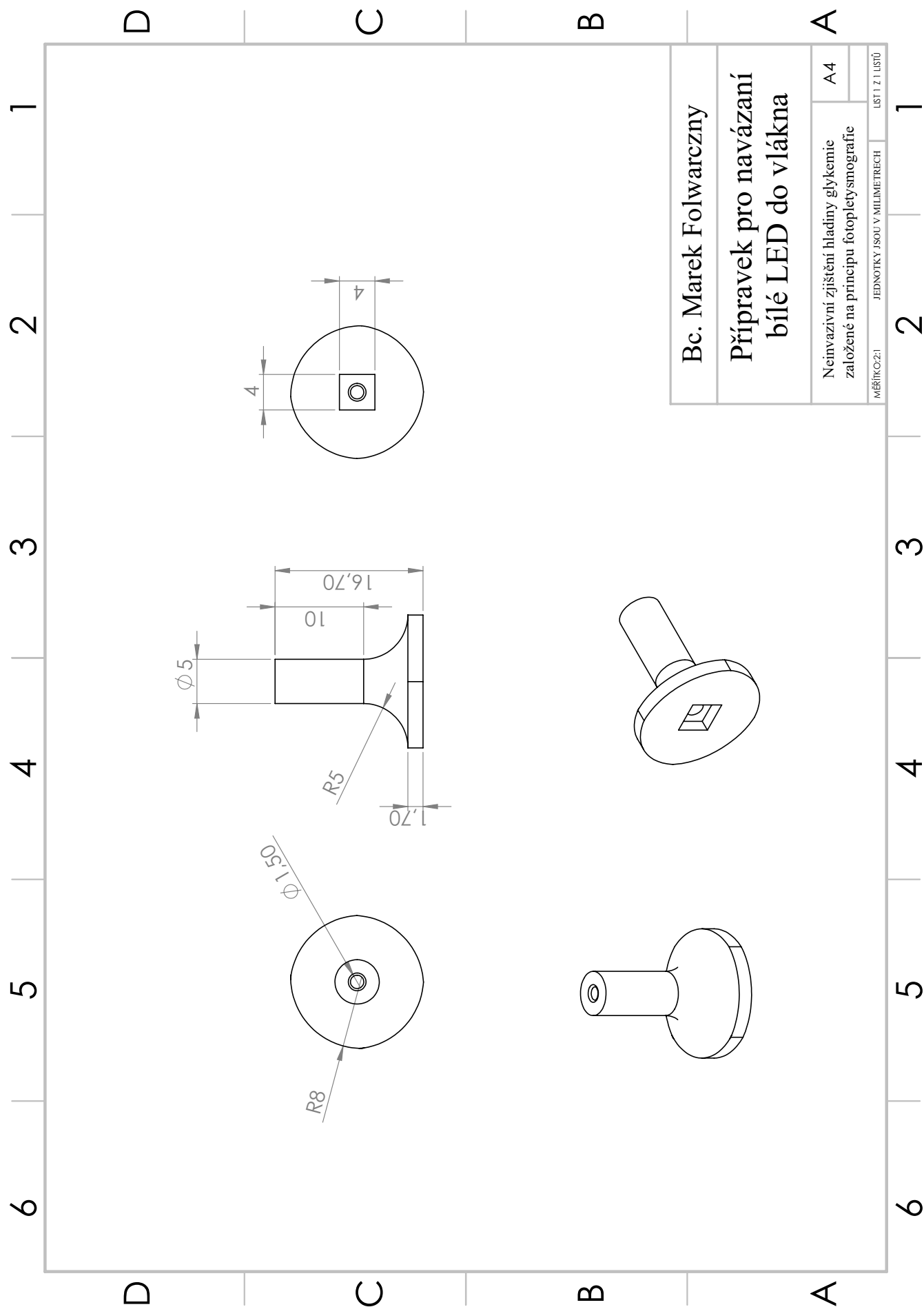


Příloha VI – Schéma zapojení senzorické desky

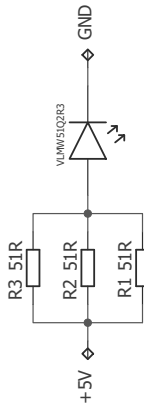




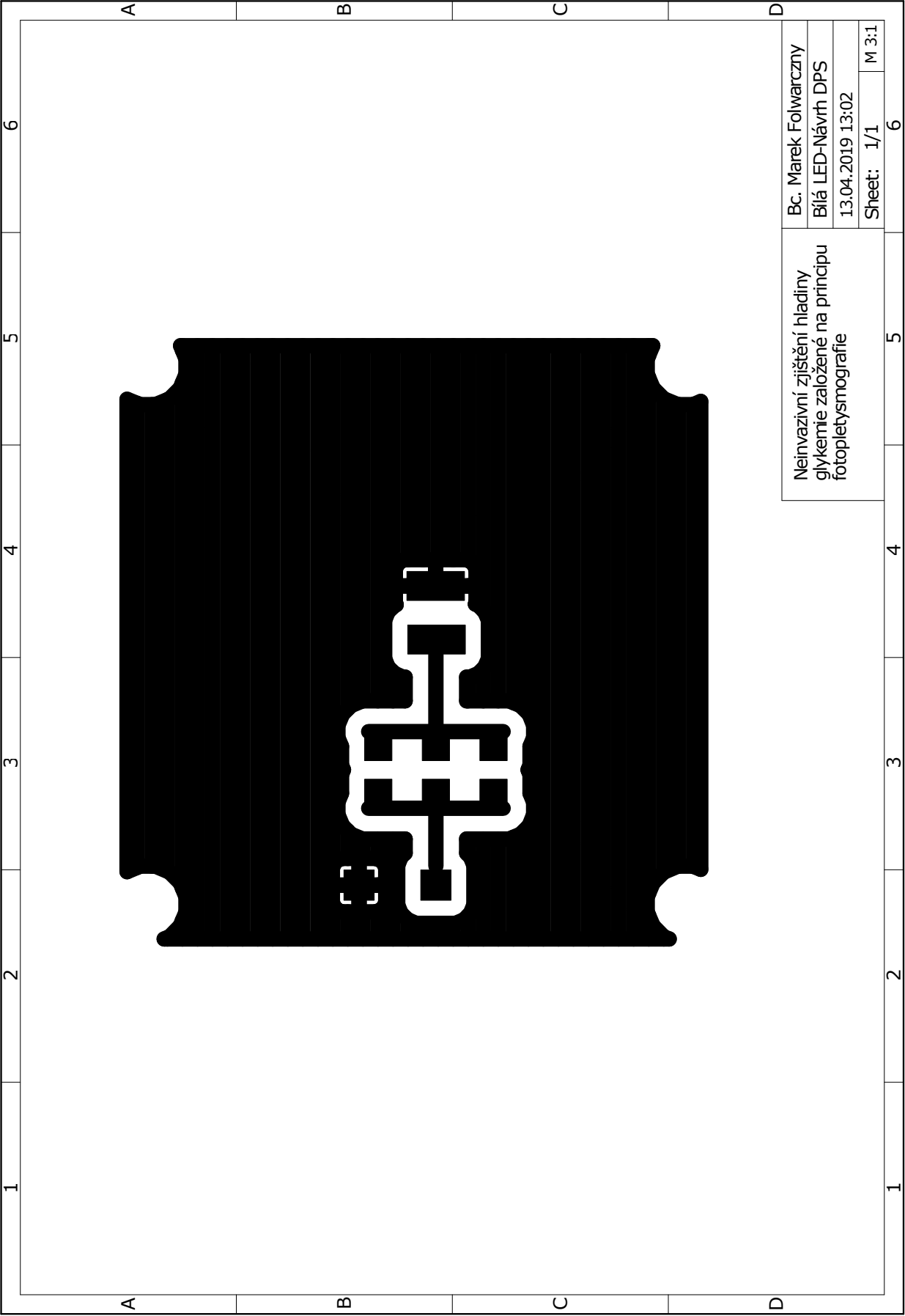
Příloha VIII – Návrh přípravku pro navázání LED do vlákna



Příloha IX – Schéma zapojení bílé LED

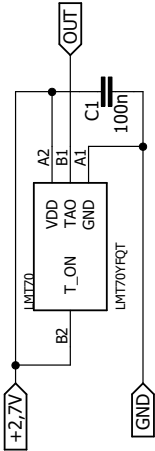
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----------------------|---|---|---|---|--|----------------------|--|--|--|-------------------|--|--|--|------------------|--|--|--|------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | Bílá LED | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | <table><tr><td colspan="2">Neinvazivní zjištění hladiny glykémie založené na principu fotopletysmografie</td><td colspan="2">Bc. Marek Folwarczny</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">DPS pro bílou LED</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">14.03.2019 16:43</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>Sheet: 1/1</td><td>6</td></tr></table> | | | | | Neinvazivní zjištění hladiny glykémie založené na principu fotopletysmografie | | Bc. Marek Folwarczny | | | | DPS pro bílou LED | | | | 14.03.2019 16:43 | | | | Sheet: 1/1 | 6 |
| Neinvazivní zjištění hladiny glykémie založené na principu fotopletysmografie | | Bc. Marek Folwarczny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | DPS pro bílou LED | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 14.03.2019 16:43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Sheet: 1/1 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | B | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Příloha X – Návrh DPS pro bílou LED



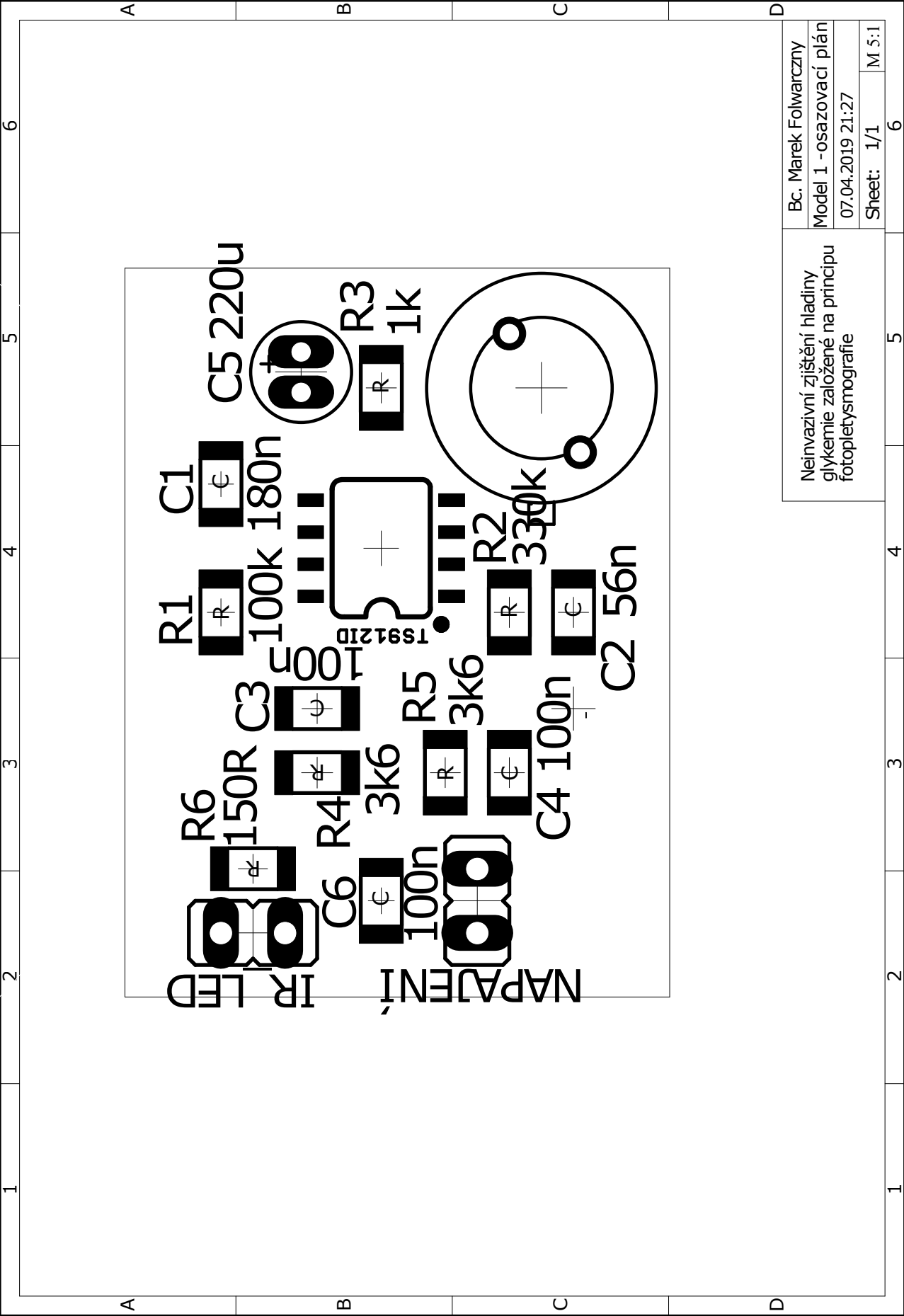
Příloha XI – Schéma zapojení teplotního senzoru

Teplotní senzor

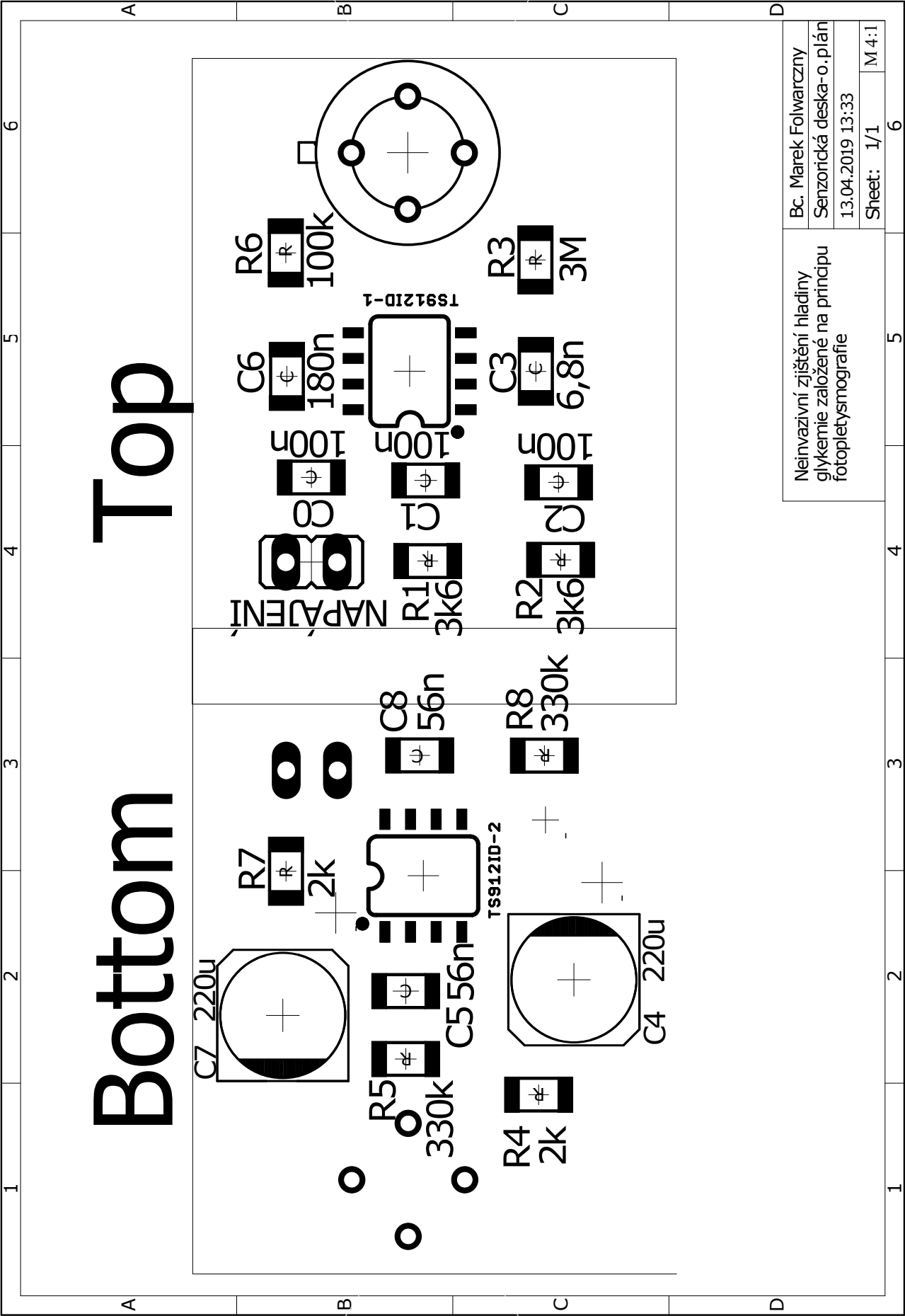


| | | |
|---|----------------------|---|
| Neinvazivní zjištění hladiny glykemie založené na principu fotopletysmografie | Bc. Marek Folwarczny | |
| | Teplotní senzor | |
| | 14.03.2019 16:39 | |
| | Sheet: 1/1 | 6 |

Příloha XII – Osazovací plán senzorické desky prvního modelu



Příloha XIII – Osazovací plán senzorické desky



| | | | | | |
|---|--|--|-------------------------|-----|-------|
| Neinvazivní zjištění hladiny glykemie založené na principu fotopletysmografie | | | Bc. Marek Folwaczny | | |
| | | | Senzorická deska-o.plán | | |
| | | | 13.04.2019 13:33 | | |
| | | | Sheet: | 1/1 | M 4:1 |

Příloha XIV – Osazovací plán DPS pro bílou LED

